



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 503 548 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92104045.7

(51) Int. Cl. 5: C07D 233/32, A61K 31/415,  
C07D 233/70, C07D 233/72,  
C07D 249/12, C07D 285/10

(22) Anmeldetag: 10.03.92

(30) Priorität: 12.03.91 DE 4107857

W-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: Austel, Volkhard, Dr., Dipl.-Chem.

Kapellenweg 7

W-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: Linz, Günter, Dr., Dipl.-Chem.

Drosselweg 14

W-7951 Mittelbiberach (DE)

Erfinder: Müller, Thomas, Dr., Dipl.-Chem.

Gymnasiumstrasse 16

W-7950 Biberach (DE)

Erfinder: Weisenberger, Johannes, Dr.

Dipl.-Chem.

Haydnweg 5

W-7950 Biberach 1 (DE)

Erfinder: Eisert, Wolfgang, Prof. Dr.

Hochmannweg 2

W-7950 Biberach 1 (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:

16.09.92 Patentblatt 92/38

(54) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT  
SE

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH

Postfach 1755

W-7950 Biberach 1 (DE)

(72) Erfinder: Himmelsbach, Frank, Dr., Dipl.-Chem.

Ahornweg 16

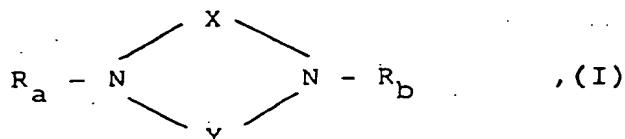
W-7951 Mittelbiberach (DE)

Erfinder: Pieper, Helmut, Dr., Dipl.-Chem.

Kapellenweg 5

(54) Cyclische Harnstoffderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(57) Die Erfindung betrifft cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

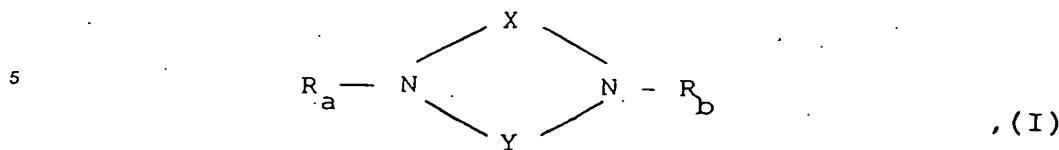


in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, die Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 503 548 A1

Die Erfindung betrifft cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



10 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u.a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15 In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

X eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppe substituierte Carbiminogruppe, eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

Y eine gegebenenfalls durch R\_c oder R\_d oder R\_e und R\_f substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylen-

20 gruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, in denen jedes Kohlenstoffatom durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylcarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und zusätzlich eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder eine gegebenenfalls durch R\_c oder R\_d oder R\_e und R\_f substituierte 1,2-Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7

25 Kohlenstoffatomen,

26 eine 1,2-Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine 1,2-Phenylengruppe, in der eine oder zwei Methingruppen durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und die im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-,

30 Alkoxy carbonyl-, Carboxy-, Nitro-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-Gruppe, wobei die Reste R<sub>1</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeuten, oder durch eine durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine oder zwei -CH=CH-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-

35 Gruppe ersetzt sein können,

36 eine gegebenenfalls durch R\_c oder R\_d substituierte -CO-NH-, -NH-CO-, -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, einer der Reste R\_a bis R\_f eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

40 A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, 45 durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aryloxy carbonyl- oder Aralkoxy carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Cyanogruppe, eine Cyanoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, falls A an ein Stickstoffatom der Reste B oder C gebunden ist, das nicht Teil einer Lactamgruppe ist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

B eine Bindung,

50 eine Alkylen- oder Alkenylen gruppe, eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N- Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an

den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest C gebunden sein kann, sofern dieser nicht mit einem Heteroatom oder einer Carbonylgruppe an den Rest B anschließt,  
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cyclopropylengruppe,  
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5  
 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom  
 benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,  
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder  
 10 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein  
 Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom  
 15 benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,  
 eine Biphenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  
 Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-NR<sub>1</sub>- oder Alkylsulfonyl-NR<sub>1</sub>-Gruppen  
 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>1</sub>  
 wie eingangs definiert ist, und  
 20 15 C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe substituierte Alkylen- oder  
 Alkenylengruppe,  
 eine über die Carbonylgruppe mit dem Rest B verbundene Alkylencarbonylgruppe,  
 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
 25 atomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)-  
 20 NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-,  
 Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen  
 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
 30 25 — eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest  
 A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist;  
 35 30 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Koh-  
 lenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-  
 Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an  
 den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest B gebunden sein kann, solange dieser nicht eine Bindung bedeutet oder  
 nicht mit einem Heteroatom an den Rest C anschließt,  
 40 35 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5  
 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom  
 benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder  
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder  
 45 40 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein  
 Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom  
 benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,  
 ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

40 45 D eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffat-  
 men,  
 → eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
 atomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  
 50 45 Carboxyalkoxy-, Alkoxy carbonylalkoxy-, Aralkoxy carbonylalkoxy-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder  
 Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-,  
 Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubsti-  
 tiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Koh-  
 55 50 lenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-  
 Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an  
 den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit  
 einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist,  
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5  
 60 55 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom  
 benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,  
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder  
 65 60 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein

Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

eine durch den Rest W unterbrochene Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, R<sub>1</sub>N-, (Alkylcarbonyl)N-, (Aralkylcarbonyl)N-,

5 (Arylcarbonyl)N-, (Heteroarylcarbonyl)N-, (Alkylsulfonyl)N-, (Arylsulfonyl)N-, Aminocarbonyl- oder Carbonylaminogruppe darstellt,

E eine Bindung,

→ 6 eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-,

10 Aralkylamino-, Dialkylamino-, Bis-(aralkyl)amino-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl- oder Aralkoxycarbonylalkylgruppe substituiert sein können,

→ 11 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-,

15 Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N- Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an

20 den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest D gebunden sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 25 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine über den Arylteil mit dem Rest D verknüpfte Alkylenarylengruppe oder

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W wie eingangs definiert ist, und

30 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder Tetrazol-5-ylgruppe darstellen, wobei, sofern A eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzoylierte oder benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppen und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Perfluoralkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder auch, wenn der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> mit einem ungesättigten Kohlenstoffatom des Restes Y verbunden ist, eine Alkoxy-, Alkylsulphenyl- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe und

40 der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> zusammen mit einem benachbarten Rest R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> auch eine Bindung darstellen, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen-, Alkenylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie

unter dem vorstehend erwähnten Begriff "eine Arylgruppe" eine Phenylgruppe, die durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, Alkylcarbonyl-NR<sub>1</sub>-, Aralkylcarbonyl-NR<sub>1</sub>-, Arylcarbonyl-NR<sub>1</sub>-, Heteroarylcarbonyl-NR<sub>1</sub>-, Alkylsulfonyl-NR<sub>1</sub>-, Aralkylsulfonyl-NR<sub>1</sub>-, Arylsulfonyl-NR<sub>1</sub>- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-sulfonyl-

50 Gruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, und

unter dem vorstehend erwähnten Begriff "eine Heteroarylgruppe" ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält

55 oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen X eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppe substituierte Carbiminogruppe, eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfanyl- oder Sulfonylgruppe, Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylcarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und zusätzlich eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> substituierte 1,2-Cyclohexylengruppe, eine 1,2-Cyclohexenylengruppe oder eine 1,2-Phenylengruppe, in der eine oder zwei CH-Gruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und die im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfeny-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Carboxy-, Nitro-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-Gruppe, wobei die Reste R<sub>1</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeuten, oder durch eine durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppe substituiert sein kann, und in der zusätzlich eine oder zwei -CH=CH-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können, eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CO-NH-, -NH-CO-, -CH=N- oder -N=CH-Gruppe darstellen, einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

25 A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, 30 durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Aralkoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Cyanogruppe, eine Cyanoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, falls A an ein Stickstoffatom der Reste B oder C gebunden ist, das nicht Teil einer Lactamgruppe ist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

B eine Bindung,

35 eine Alkylen- oder Alkenylengruppe, eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfeny-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen 40 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest C gebunden sein kann, sofern dieser nicht mit einem Heteroatom oder einer Carbonylgruppe 45 an den Rest B anschließt, eine Cycloalkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden, durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

50 eine Biphenylengruppe und

C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylen- oder Alkenylengruppe, eine über die Carbonylgruppe mit dem Rest B verbundene Alkylencarbonylgruppe, eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfeny-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest

A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,  
 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst  
 durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils  
 durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch  
 5 an den Rest B gebunden sein kann, solange dieser keine Bindung bedeutet oder nicht mit einem  
 Heteroatom an den Rest C anschließt,  
 eine Cyclohexylenengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden,  
 durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoff-  
 atom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein und die Stickstoffatome nicht  
 10 an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein können,  
 ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

15 D eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylenengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffato-  
 men,  
 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
 atomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  
 Carboxyalkoxy-, Alkoxy carbonylalkoxy-, Aralkoxy carbonylalkoxy-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder  
 20 Nitrogruppen oder durch durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-,  
 Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstitu-  
 iert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst  
 durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils  
 25 durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch  
 an den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom  
 an den Rest D gebunden ist,  
 eine Cyclohexylenengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden,  
 durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoff-  
 30 atom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder  
 eine durch den Rest W unterbrochene Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der W ein  
 Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, R<sub>1</sub>N-, (Alkylcarbonyl)N-, (Aralkylcarbonyl)N-,  
 (Arylcarbonyl)N-, (Heteroarylcarbonyl)N-, (Alkylsulfonyl)N- oder (Arylsulfonyl)N-Gruppe darstellt und die mit  
 einem Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs verknüpfte Alkylengruppe 2 oder 3 Kohlenstoffatome  
 35 enthält,  
 E eine Bindung,  
 eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylenengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffato-  
 men, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-,  
 Aralkylamino-, Dialkylamino-, Bis-(aralkyl)amido-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl- oder Aralkoxy carbony-  
 40 lalkylgruppe substituiert sein können,  
 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
 atomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>  
 NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-,  
 Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen  
 45 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst  
 durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils  
 durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an dem Rest R<sub>1</sub> auch  
 an den Rest D gebunden sein kann,  
 50 eine Cyclohexylenengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden,  
 durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoff-  
 atom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,  
 eine über den Arylrest mit dem Rest D verknüpfte Alkylenarylengruppe oder  
 eine über den Rest W' mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W' ein Sauerstoff- oder  
 55 Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, R<sub>1</sub>N-, (Alkylcarbonyl)N-, (Aralkylcarbonyl)N-, (Arylcarbonyl)N-,  
 (Heteroarylcarbonyl)N-, (Alkylsulfonyl)N-, (Arylsulfonyl)N- oder Aminocarbonylgruppe, in der das Stickstoff-  
 atom an die Alkylengruppe gebunden ist, darstellt,  
 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen

substituiert ist, wobei ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morphinolino-, Thiomorpholinolino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder Tetrazol-5-ylgruppe darstellen, wobei, sofern A eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzoylierte oder benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppen und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

5 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder auch, wenn der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> mit einem ungesättigten Kohlenstoffatom des Restes Y verbunden ist, eine Alkoxy-, Alkylsulfenyl- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe und

10 der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellen, bedeuten,  
insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

15 X eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Carbiminogruppe, eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Sulfonylgruppe,

Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylen-gruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die durch ein Chloratom, durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Acetylgruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

20 eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CO-NH-, -NH-CO-, -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, eine 1,2-Phenylen- oder 2,3-Pyridinylengruppe,  
einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

25 A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen 30 oder durch eine Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann, oder auch, falls A an ein Stickstoffatom des Restes C gebunden ist, das nicht Teil einer Lactamgruppe ist, ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, B eine Bindung,

eine Phenylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Acetylarnino-, 35 Benzoylamino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Cycloalkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Biphenylengruppe,

C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe, eine über die Carbonylgruppe mit dem Rest B verbundene Methylen carbonylgruppe,

40 eine Phenylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Acetylarnino-, Benzoylamino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,

45 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen-, Cyclohexylen- oder Piperidinylen gruppe, wobei das Stickstoffatom nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein kann, ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

50 D eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenylengruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Nitro-, Amino-, Acetylarnino-, Benzoylamino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann;

55 eine Pyridinylen-, Cyclohexylen- oder Piperidinylen gruppe, wobei zusätzlich in einer Pyridinylengruppe eine -CH=N-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei das Stickstoffatom statt an das Wasserstoffatom auch den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist, oder

eine durch den Rest W unterbrochene Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, Methylimino-, Acetylmino-, Benzoylimino- oder Methansulfonyliminogruppe darstellt und die mit dem cyclischen Harnstoff verknüpfte Alkylengruppe 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält,

- 5 E eine Bindung,  
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Dibenzylamino-, Carboxymethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe substituierte Alkylengruppe mit ein bis drei Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit zwei oder drei Kohlenstoffatomen, eine Phenylengruppe oder
- 10 eine durch den Rest W' mit der Gruppe D verknüpfte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, in der W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe, wobei die Aminogruppe an die Alkylengruppe gebunden ist, darstellt, und  
F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert ist, eine
- 15 Phosphono-, O-Methylphosphono- oder Tetrazol-5-yl-gruppe darstellen, wobei, sofern A eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppe und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,  
der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe und der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,
- 20 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen  
X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,  
Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylen-gruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine  
25 Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -N = CH- oder -CH = N-Gruppe,  
einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

30 A - B - C -, in der

A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Amino- oder Amidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder durch

- 35 eine Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,  
B eine Bindung,  
eine Phenylengruppe, die durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert sein kann,  
eine Cyclopropyen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,  
C eine Phenylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,  
40 durch eine Methoxy-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Amino-, Acetylmino-, Benzoylmino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann, oder auch, wenn A eine Aminogruppe und B eine Bindung darstellen, eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,  
eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinyl-, Cyclohexylen- oder Piperidinylen gruppe,  
45 wobei das Stickstoffatom nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein kann,  
ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

- 50 D eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
eine Phenylengruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann,  
eine Pyridinylen-, Cyclohexylen- oder Piperidinylen gruppe, wobei zusätzlich in einer Pyridinylengruppe die -CH = N-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann und das Stickstoffatom statt an das Wasser-  
55 stoffatom auch an den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist, oder  
eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(COCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der der Ethylanteil an den cyclischen Harnstoff gebunden ist,  
E eine Bindung,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Amino- oder Dibenzylaminogruppe substituierte Ethylengruppe,  
 eine Ethenylen- oder Phenylengruppe oder  
 eine durch den Rest W' mit der Gruppe D verknüpfte Methylengruppe, in der W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, und  
 5 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, eine Phosphono-, O-Methylphosphono- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe darstellen, wobei, sofern A eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppe und dem Rest F  
 10 mindestens 10 Bindungen beträgt,  
 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe und der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,  
 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.  
 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen  
 15 X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,  
 Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> und gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituierte Ethylen- oder Ethenylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Carbonylmethylen- oder Methylencarbonylgruppe, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CH=N- oder -N=CH-Gruppe,  
 20 einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

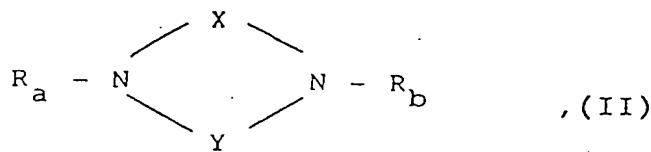
25 A eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Aminomethyl-, Aminoethyl- oder Amidinogruppe,  
 B eine Bindung oder eine 1,4-Phenylengruppe und  
 C eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe; eine 3,6-Pyridazinylen- oder 1,4-Piperidinylengruppe, wobei jeweils das Stickstoffatom nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein kann,  
 30 oder, wenn A eine Aminogruppe und B eine Bindung darstellen, eine Indanylengruppe, in der der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,  
 ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

35 D eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Phenylen- oder 1,4-Cyclohexylengruppe,  
 E eine Bindung,  
 eine gegebenenfalls durch eine Amino- oder Dibenzylaminogruppe substituierte Ethylengruppe oder eine Ethenylengruppe,  
 40 eine 1,4-Phenylengruppe oder  
 eine durch den Rest W' mit der Gruppe D verknüpfte Methylengruppe, in der W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt,  
 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, darstellen, wobei, sofern A eine Aminomethylgruppe darstellt, der  
 45 kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppe und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,  
 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe und der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,  
 insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen sich zwischen den Anknüpfungsstellen derjenigen der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub>, die die A-B-C- und F-E-D-Gruppen darstellen, am cyclischen Harnstoff ein weiteres Ringglied befindet,  
 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

Die neuen Verbindungen lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

50 a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxygruppe darstellt:  
 55 Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

10  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $X$  und  $Y$  mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

$F' - E - D -$  darstellt, in der

15  $E$  und  $D$  wie eingangs definiert sind und

$F'$  eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit Säuren, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $F$  eine Carboxylgruppe darstellt.

20 Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxylgruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester, Iminoester, Amidine oder Anhydride, oder die Nitrilgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

25 Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

30 Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden.

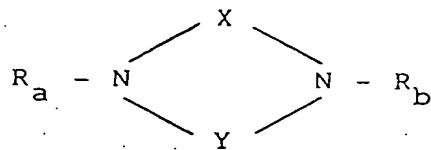
35 Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure, in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Äthan, Wasser/Isopropanol, Methanol, Äthan, oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

40 Bedeutet  $F'$  in einer Verbindung der Formel II eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C in die Carboxylgruppe übergeführt werden.

45 Bedeutet  $F'$  in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 100 °C, abgespalten werden.

50 Bedeutet  $F'$  in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzyliergruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe mitreduziert werden.

55 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte  $H_2N-C(=NH)-$ Gruppe darstellt:  
Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



(III)

in der

10  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

Z<sub>1</sub> - C(=NH) - B - darstellt, in der

B und C wie eingangs definiert sind und

15 Z<sub>1</sub> eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe oder eine Aminogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

20  $R_4$  - NH<sub>2</sub> , (IV)

in der

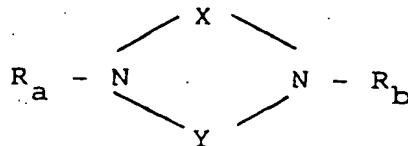
25  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, oder mit deren Säureadditionssalzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerverweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120 °C, mit einem entsprechenden freien Amin oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise den entsprechenden Ammoniumcarbonaten, -acetaten oder -chloriden durchgeführt.

30 Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei 20 °C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerverweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid oder durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils mit einem Alkoholat wie Natrium-methylat in einem Lösungsmittel wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise jedoch in dem betreffenden Alkohol.

35 c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste B, C, D oder E eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthält:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



(V)

in der

50  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß mindestens einer der Reste Y, B, C, D oder E eine Sulfenyl- oder Sulfinylgruppe enthält.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylchlorid, Eisessig, Eisessig/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerverweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100 °C durchgeführt.

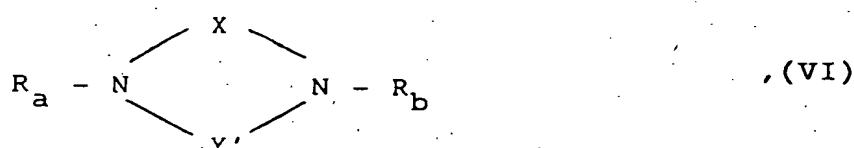
Zur Herstellung einer entsprechenden S-Oxidverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation

zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylchlorid oder Chloroform bei -20 bis 60°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Äthanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Brom-succinimid in Äthanol, mit tert. Butyl-hypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioäther-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Äthanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer S,S-Dioxidverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Alkylsulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Alkylsulfenylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> substituierte geradkettige Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, die durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

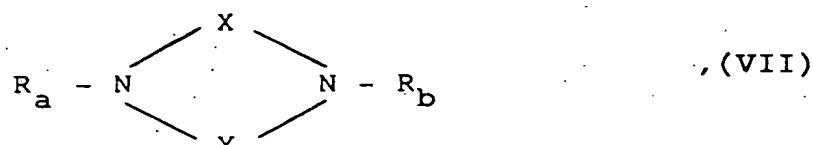
R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und X wie eingangs definiert sind und

Y' eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> substituierte geradkettige Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, die durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann.

Die Hydrierung erfolgt in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch zwischen 20 und 50°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Aralkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe substituierte Aminoalkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A' - H - C - darstellt, in der

B und C wie eingangs definiert sind und

5 A' eine  $H_2N-C_1\text{-}_5\text{alkyl-}$ ,  $H_2N-C(=NH)\text{-}$  oder  $H_2N-C(=NH)-NH$ -Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$Z_2 - R_5$  .(VIII)

10 in der

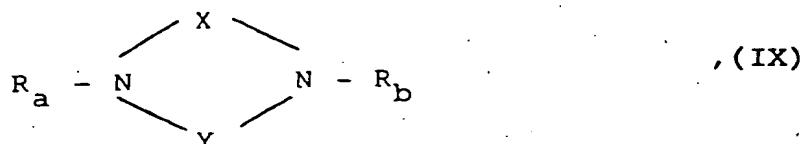
$R_5$  eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe und

15  $Z_2$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Aryloxy-, Arylthio-, Alkoxy carbonyloxy-, Aralkoxy carbonyloxy- oder Imidazolylgruppe darstellen.

Die Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Carbonylgruppe darstellt, wobei ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholino Gruppe substituiert sein kann:

20 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



35 in der

$R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

40  $F'' - E - D$  - darstellt, in der

E und D wie eingangs definiert sind und

$F''$  eine Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe darstellt, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

45  $HO - R_6$  .(X)

50 in der

$R_6$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholino Gruppe substituiert sein kann, darstellt.

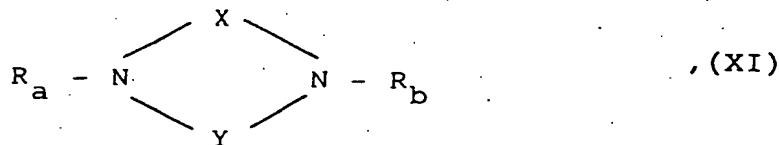
55 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C,

vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechende Alkoxyverbindung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel X wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80 °C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine  $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe und B oder, falls B eine Bindung darstellt, C eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei B oder, falls B eine Bindung darstellt, C über eines der genannten Stickstoffatome mit dem Rest A verknüpft ist, darstellen:  
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



20

in der

25

$R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

$H - B' - C -$  oder  $H - C' -$  darstellt, in der

C wie eingangs definiert ist und

30

$B'$  oder  $C'$  eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylen-gruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei das Wasserstoffatom mit einem Stickstoffatom des Restes  $B'$  oder  $C'$  verknüpft ist, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

$Z_3\text{-C(=NH)-NH}_2 \quad , (\text{XII})$

in der

40

$Z_3$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, z. B. eine Methyl- oder Äthylthiogruppe, darstellt.

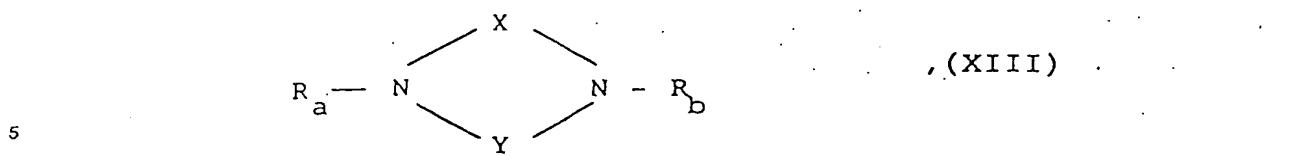
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kaliumtert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkali-carbonats wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 50 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 125 °C, durchgeführt.

45

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine  $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-V}$ -Gruppe, in der V eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



in der  
10  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

NC - V - B - C - darstellt, in der

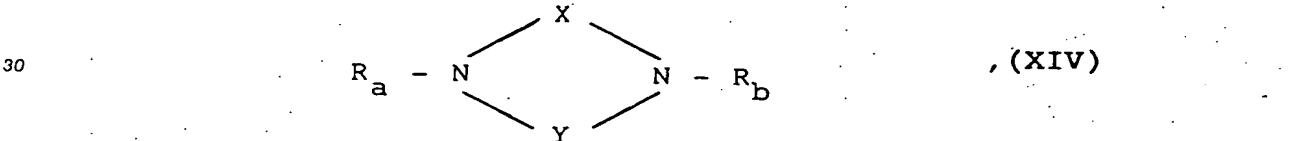
B und C wie eingangs definiert sind und

15 V eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der C eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylengruppe darstellt:

25 Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



35 in der  
R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

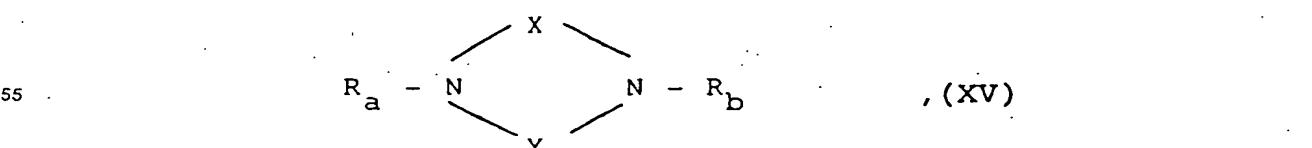
A - B - C'' - darstellt, in der

40 A und B wie eingangs definiert sind und  
C'' eine Alkylengruppe darstellt, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Eisessig in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen -5 und 20°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 10°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-Gruppe darstellt:

50 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

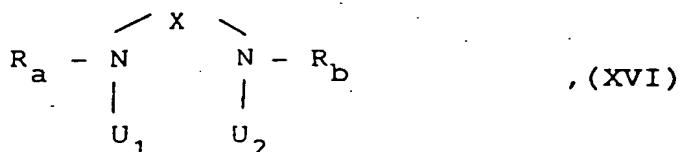
R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

5 H<sub>2</sub>N - B - C - darstellt, in der

B und C wie eingangs definiert sind, mit Cyanamid oder dessen Säureadditionssalz oder mit einem S-Alkyl-isothioharnstoff, O-Methylisothioharnstoff oder 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dioxan, Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 60 und 120 °C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

10 k) Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und X wie eingangs definiert sind,  
einer der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> eine Gruppe der Formel

25 - Y" - Z<sub>4</sub>, in der

Y" eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, in denen jedes Kohlenstoffatom durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylcarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte 1,2-Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine 1,2-Cycloalkenylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch die Reste R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CH=N-Gruppe, in der der Stickstoffatom mit einem der Stickstoffatome in Formel XVI verknüpft ist, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CH<sub>2</sub>-NH-Gruppe und Z<sub>4</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder zusammen mit einer benachbarten Methylengruppe des Restes Y" eine Carbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Dialkoxymethylgruppe bedeuten.

30 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Methylenechlorid, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Pyridin, einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Trifluoressigsäure und eines wasserentziehenden Mittels wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid bei Temperaturen zwischen 20 und 200 °C durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

35 Bedeutet Z<sub>4</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonestergruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat bei Temperaturen zwischen 20 und 60 °C,

40 bedeutet der Rest Z<sub>4</sub> eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe oder zusammen mit einer benachbarten Methylengruppe des Restes Y" eine Carbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Dialkoxymethylgruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Trifluoressigsäure, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen 20 und 80 °C, oder auch in der Schmelze bei Temperaturen zwischen 50 und 250 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 100 und 200 °C, durchgeführt.

45 I) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>a</sub> oder R<sub>c</sub> eine E-F-D-Gruppe darstellt:

50 Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> wie eingangs definiert sind, und gegebenenfalls anschließende Hydrierung.

Die Cyclisierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Ethanol/Wasser, Ethanol, Benzol, Toluol oder Dioxan und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

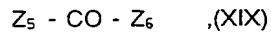
Die gegebenenfalls anschließende Hydrierung erfolgt vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

m) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Carbonylgruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und Y wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



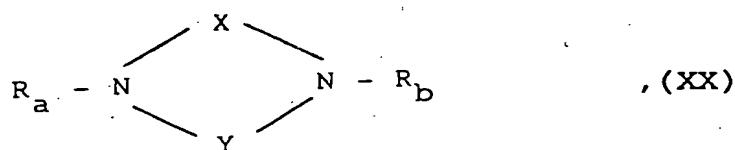
in der

Z<sub>5</sub> und Z<sub>6</sub>, die gleich oder verschieden sein können, nukleophile Austrittsgruppen wie Halogenatome, Alkoxy- oder Aryloxygruppen, z.B. jeweils ein Chloratom oder eine Methoxy-, Ethoxy- oder Phenyloxygruppe, darstellen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Toluol oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

n) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> wie eingangs mit der Maßgabe definiert sind, daß mindestens einer der Reste R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> kein Wasserstoffatom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

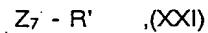


in der

X und Y wie eingangs definiert sind,

einer der Reste R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom darstellt und

der andere der Reste R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> wie eingangs definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R' mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms die für R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

Z<sub>7</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder einen Sulfonsäureesterrest, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe

oder, falls R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> eine -D-COO-alkylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß sich zwischen dem Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs und der Alkoxy carbonylgruppe zwei Kohlenstoffatome befinden, Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- D' -COO-alkyl , (XXII)

in der

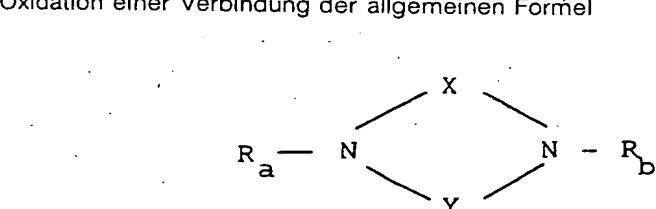
D' die für D eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß der Alkoxycarbonylgruppe unmittelbar eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppel- oder Dreifachbindung vorausgeht.

Die Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamins wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid oder einer tertiären organischen Base wie Ethyl-diisopropylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, durchgeführt.

Die Arylierung wird zweckmäßigerweise mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel XXI, in der Z<sub>7</sub> ein Jodatom darstellt, vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylool und vorzugsweise in Gegenwart von einem oder mehreren Reaktionsbeschleunigern wie Tris-[2-(2-methoxy-ethoxy)ethyl]-amin, Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(II)chlorid bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 100 und 200 °C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Die Addition einer Alkenylverbindung der allgemeinen Formel XXII wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

o) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Aryloxycarbonylgruppe darstellt:  
Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



30  
in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

CH<sub>2</sub> = CH - E - D - darstellt, wobei E und D wie

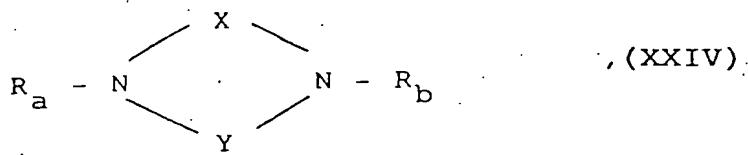
eingangs definiert sind, und gegebenenfalls anschließende Veresterung.

40 Die Oxidation wird in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Acetonitril/Wasser, Methylchlorid/Acetonitril/Wasser oder Tetrachlorkohlenstoff/Acetonitril/Wasser in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Kaliumpermanganat oder Rutheniumtetroxid, wobei das Rutheniumtetroxid vorzugsweise im Reaktionsgemisch durch Umsetzung eines Rutheniumsalzes wie Rutheniumtrichlorid mit einem Oxidationsmittel wie Natriumperjodat gebildet wird, bei Temperaturen zwischen -10 und 50 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 30 °C, durchgeführt.

45 Die gegebenenfalls anschließende Veresterung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem entsprechenden Alkohol, Pyridin, Toluol, Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels wie Chlorwasserstoff, konzentrierte Schwefelsäure, Thionylchlorid, Chlorameisensäureäthylester, Carbonyldiimidazol oder N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid oder dessen Isoharnstoffestern, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupferchlorid, oder durch Umesterung, z.B. mit einem entsprechenden Kohlensäurediester, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 °C und der Siedetemperatur des betreffenden Lösungsmittels, durchgeführt.

50 p) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine O-Alkyl-phosphonogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

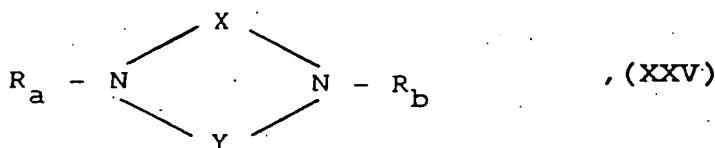


in der

10  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F eine Dialkoxyphosphorylgruppe darstellt, mit einem Alkalijodid.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylethylketon in Gegenwart eines Alkalijodids wie Natriumjodid bei Temperaturen zwischen 25 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

15 q) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Phosphonogruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

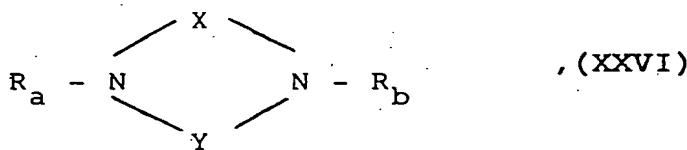


in der

25  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F eine O-Alkylphosphono- oder Dialkoxyphosphorylgruppe darstellt, mit einem Alkalijodid in Gegenwart von einem Trialkylhalogensilan.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril in Gegenwart eines Alkalijodids wie Natriumjodid und eines Trialkylhalogensilans wie Trimethylchlorsilan bei Temperaturen zwischen 25 und 80 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 30 und 50 °C, durchgeführt.

30 r) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der W eine  $R_1N$ -Gruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



40 in der

$R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine  $Z_8-D''$ -Gruppe darstellt, wobei  $D''$  eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und  $Z_8$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder einen Sulfonsäureesterrest, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine Methylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$R_1NH - E' - F$  , (XXVII)

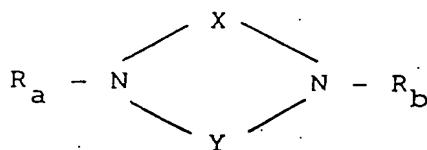
in der

50 F und  $R_1$  wie eingangs definiert sind und  $E'$  eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid oder einer tertiären organischen Base wie Ethyl-diisopropylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, durchgeführt.  
s) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Amino- oder Aminoalkyl-

gruppe darstellt:

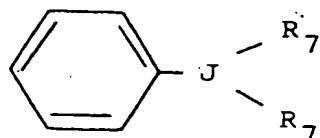
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(XXVIII)

10 in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine H<sub>2</sub>N-CO-T-B-C-Gruppe darstellt, wobei B und C wie eingangs definiert sind und T eine Bindung oder eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einer Phenyljod(III)verbindung der allgemeinen Formel



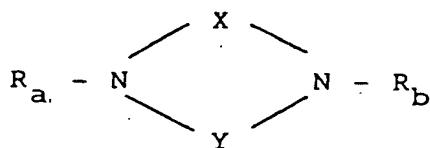
(XXIX)

in der

25 R<sub>7</sub> jeweils den Acylrest einer organischen Carbonsäure wie die Acetoxy- oder Trifluoracetoxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel wie Wasser oder Wasser/Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

30 t) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen am Stickstoffatom substituierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt:  
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(XXX)

40 in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

45 A'' - B - C - darstellt, in der

B und C wie eingangs definiert sind und

A'' eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder Alkylaminoalkylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

50 Z<sub>9</sub> - (R<sub>8</sub>-C-R<sub>9</sub>) - Z<sub>10</sub> (XXXI)

in der

R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen,

55 eine der Gruppen Z<sub>9</sub> oder Z<sub>10</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, und

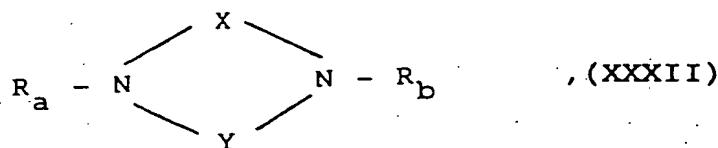
die andere der Gruppen Z<sub>9</sub> oder Z<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

$Z_9$  und  $Z_{10}$  zusammen ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel XXXI, in der  $Z_9$  oder  $Z_{10}$  eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methylmorpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

Die Alkylierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel XXXI wird vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar durchgeführt.

u) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Cyanogruppe darstellt:  
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



25 in der

$R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

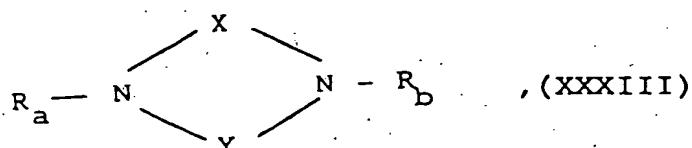
A''' - B - C - darstellt, in der

30 B und C wie eingangs definiert sind und

A''' ein Halogenatom, z.B. ein Brom- oder Jodatom, darstellt, mit Kupfer(I)cyanid.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methyl-pyrrolidon bei Temperaturen zwischen 100 und 250 °C, vorzugsweise zwischen 150 °C und der Siedetemperatur der Reaktionsmischung, durchgeführt.

v) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Aminoalkylgruppe, in der die Aminogruppe nicht an ein quartäres Kohlenstoffatom gebunden ist, oder eine Aminogruppe darstellt, die an eine CH- oder  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Restes B oder C gebunden ist, darstellt:  
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

$R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

A'''' - B - C - darstellt, in der

50 B und C wie eingangs definiert sind und

A'''' eine N-Hydroxy-iminogruppe enthält.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid, gegebenen-

falls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80 °C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, so kann diese mittels Bromierung in eine entsprechende Bromverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, so kann diese mittels Nitrierung in eine entsprechende Nitroverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

10 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine R<sub>1</sub>NH-Gruppe enthält oder in der W eine Iminogruppe darstellt, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, die eine durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>N H-Gruppen enthält, oder

15 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X eine Carbonylgruppe darstellt, so kann diese mittels einem Schwefelungsmittel in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt werden.

Die nachträgliche Bromierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Eisessig mit einem Bromierungsmittel wie Brom bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

20 Die nachträgliche Nitrierung wird mit einem Nitrierungsmittel wie konzentrierte Schwefelsäure/Salpetersäure oder rauchende Salpetersäure, wobei diese zweckmäßigerweise als Lösungsmittel dienen, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

25 Die nachträgliche Reduktion der Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Zink/Essigsäure oder Zink/Calciumchlorid, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80 °C, durchgeführt.

30 Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonierung einer R<sub>1</sub>NH-Gruppe wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonierung wird jedoch wie vorstehend beschrieben vorzugsweise mit einem entsprechenden Säurehalogenid oder Säureanhydrid durchgeführt, wobei diese auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden kann.

45 Die Umsetzung wird mit einem Schwefelungsmittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-di-thia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin, Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150 °C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

50 Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen a) bis v) und den nachträglichen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

55 Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wässer oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50 °C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden, optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Methyloxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele), z.B. nach den in der deutschen Offenlegungsschriften DE-A-4.035.961 und DE-A-4.102.024 beschriebenen Verfahren.

Beispielsweise erhält man die cyclischen Harnstoffderivate durch Cyclisierung eines entsprechend substituierten Harnstoffs, welcher seinerseits nach bekannten Verfahren erhalten wird, oder durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Diamins mit Phosgen und gegebenenfalls anschließende Schwefel-einführung und Oxidation einer so erhaltenen Thioverbindung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und deren Additionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe oder eine gegebenenfalls in vivo in eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe, z.B. eine durch eine Alkoxy carbonylgruppe substituierte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, enthält und -D-E-F Carboxyl-, Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono- oder 5-Tetrazolylgruppen oder in vivo in eine Carboxyl-, Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono- oder Tetrazolylgruppe überführbare Gruppen; z.B. durch eine Alkoxygruppe substituierte Carbonylgruppen, enthält, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Cyano- oder Cyanoalkylgruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Aminomethyl- und Amidinoverbindungen der allgemeinen Formel I dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

#### Fibrinogen-Bindung an Humanthrombozyten

Das durch Punktion einer Antekubitalvene gewonnene Blut wird mit Trinatriumcitrat (Endkonzentration: 13 mM) antikoaguliert und 10 Minuten bei 170 \*g zentrifugiert. Das überstehende plättchenreiche Plasma wird auf eine Sepharose 2B-Säule (Pharmacia) gegeben und mit einer Lösung aus 90 mM Kochsalz, 14 mM Trinatriumcitrat, 5 mM Glucose und 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan, eingestellt auf pH 7,4, eluiert. Die vor den Plasmaproteinen erscheinenden gelfiltrierten Plättchen (GFP) werden für die Bindungsversuche verwendet.

50 µl einer 60 mM Calciumchlorid-Lösung, 50 µl einer 0,6 mM Adenosindiphosphat-Lösung, 100 µl Substanzlösung bzw. Lösungsmittel und 50 µl Fibrinogenlösung (enthaltend 3 µg 125-I-Fibrinogen) werden zu 750 µl GFP gegeben und bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Die unspezifische Bindung wird in Gegenwart von 3 mg/ml kaltem Fibrinogen bestimmt.

900 µl des Inkubates werden vorsichtig auf 250 µl Silikonöl (AP 38: AR 20, 1:2 v/v, Wacker Chemie) in Eppendorf-Gefäße pipettiert und 2 Minuten bei 10 000 \*g zentrifugiert. Der wäßrige Überstand und ein Teil des Öls werden abgezogen, die Gefäßspitze mit dem Plättchenpellet abgeschnitten und im Gamma-Zähler die Menge des gebundenen Fibrinogens bestimmt. Aus einer Konzentrationsreihe wird die Substanzkonzentration ermittelt, welche die Fibrinogenbindung zu 50 % hemmt und als IC<sub>50</sub> angegeben.

#### 2. Antithrombotische Wirkung

Methodik: Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation: Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München. Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37 °C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC<sub>50</sub> bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest $IC_{50}$ [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation $EC_{50}$ [nM]
5			
10	1	1 800	9 900
15	1(1)	45	1 500
20	1(2)	96	320
25	1(3)	190	1 700
30	1(4)	3 900	>100 000
35	1(5)	6 100	32 000
40	1(6)	17	70
45	1(7)	2 400	10 000
50	1(21)	31	620
	1(24)	470	1 100
	1(28)	52	390
	1(36)	37	100
	1(46)	11	40
	1(48)	210	1 100

30

35

40

45

50

55

	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [nM]
5	1(49)	26	140
10	1(50)	45	290
	1(51)	3 600	13 000
	1(55)	860	60 000
	1(59)	150	350
15	1(62)	13	40
	1(66)	9,1	50
	1(67)	30	60
20	1(77)	4 900	8 000
	1(82)	17 000	29 000
	1(94)	310	400
	1(117)	230	5 400
25	1(118)	170	460
	1(119)	210	730
	1(137)		280
	1(138)	21	40
30	1(139)	6,8	30
	1(140)	21	30
	1(141)	310	630
	1(143)	>10 000	22 000
35	1(144)		600
	1(145)	7,7	50
	1(146)	6,5	50
40	1(147)	27	160
	1(148)	25	110
	1(149)	470	1 300
	1(150)	370	9 900
45	1(153)	150	380
	1(154)	28	310
	1(156)	3 600	4 100
	2	6 000	12 000
50	2(2)	25 000	630
	2(3)	18 000	3 100

	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [nM]
5	2(4)	15 000	42 000
10	2(5)	5 600	25 000
	2(6)	240	160
	2(20)	5 700	690
15	2(27)	2 500	490
	2(34)	7 400	350
	2(43)	420	100
	2(45)	370	280
20	2(47)	32 000	>100 000
	2(48)	22 000	>100 000
	2(53)	4 500	200
	2(57)	640	320
25	2(58)	4 700	140
	2(71)	13 000	14 000
	2(75)	8 000	27 000
	2(81)	19 000	1 500
30	2(104)	7 100	2 100
	2(105)	28 000	1 100
	2(106)	2 700	6 600
	2(115)	530	80
35	2(116)	59 000	49 000
	2(117)		630
	2(118)	2 000	70
	2(119)	280	40
40	2(122)		1 200
	2(123)	3 100	70
	2(124)	1 200	130
45	2(127)	5 600	18 000
	4(9)	2 600	9 500
	4(11)	45 000	2 300
	4(13)	32	310
50	4(14)	41	200
	4(15)	42	300

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [nM]
5		
4(16)	1 500	1 900
10 4(18)	48	210
5	9 300	32 000
15 5(1)	>100 000	20 000
5(8)	8 000	31 000
20 5(11)	5 700	
5(12)	3 700	
25 5(13)	>10 000	24 000
5(18)	>10 000	8 060
8	750	600
30 8(1)	68 000	21 000
8(2)	450	370
25 8(3)	29 000	6 200
8(5)	3 000	5 900
35 11(11)		210
11(12)	43	30
18	1 900	240
30 18(5)	420	120
35 30	4 400	8 300
31	250	500
40 31(1)	170	370

Außerdem hemmt beispielsweise die Verbindung des Beispiels 5(18) die durch Collagen induzierte Thrombocytenaggregation ex vivo am Rhesusaffen nach oraler Gabe von 1 mg/kg bis zu 8 Stunden.

Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach intravenöser Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(138) an der Maus keines der drei getesteten Tiere verstarb. Ähnliche Resultate ergaben die Verbindungen der Beispiele 1(66) und 1(139) bei einer Dosis von 30 mg/kg, wobei jedoch in beiden Fällen ein Tier sediert war.

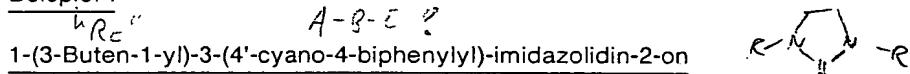
Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Additionssalze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovaskulären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis am Erwachsenen zwischen 0,1 µg und 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten

Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

10 Beispiel I



15 9 g 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on werden bei 50 °C in 300 ml Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 1,6 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl versetzt. Man röhrt noch 45 Minuten nach, lässt auf Raumtemperatur abkühlen und tropft zu der erhaltenen Suspension innerhalb von 10 Minuten eine Lösung von 4,16 ml 1-Brom-3-butene in 15 ml Dimethylformamid zu und röhrt 3 Tage bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird auf 400 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag nach Waschen mit Wasser säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: 20 Methylenechlorid/Essigester = 9:1) gereinigt. Ausbeute: 3,6 g (33 % der Theorie), Schmelzpunkt: 171-175 °C R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

25 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid  
Man erwärmt 20 Stunden auf 70-80 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Diisopropylether)

30 (2) N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-[3-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-propyl]-trifluoracetamid  
Man erwärmt 40 Stunden auf 60 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Kieselgel; Diisopropylether)

(3) 1-Methoxycarbonylmethyl-3H-benzimidazol-2-on

Als Base dient Kalium-tert.butylat, als Lösungsmittel Methanol

35 R<sub>f</sub>-Wert: 0,89 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 85:15)

(4) 1-(3-Buten-1-yl)-3-(4'-cyano-3'-fluor-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(5) 1-(3-Buten-1-yl)-3-(3'-chlor-4'-cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(6) 1-(3-Buten-1-yl)-3-(4'-cyano-3-methoxy-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(7) 1-(3-Buten-1-yl)-3-(4'-cyano-3-methylthio-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

40 (8) 1-(3-Buten-1-yl)-3-(4'-cyano-2,3-dimethyl-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(9) 1-(3-Buten-1-yl)-3-[4-(5-cyano-2-pyridyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(10) 1-(3-Buten-1-yl)-3-[4-(5-cyano-2-pyrazinyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(11) 1-(3-Buten-1-yl)-3-[4-(5-cyano-2-pyrimidinyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(12) 1-(3-Buten-1-yl)-3-[6-(4-cyano-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazolidin-2-on

45 (13) 1-(3-Buten-1-yl)-3-[2-(4-cyano-phenyl)-5-pyrimidinyl]-imidazolidin-2-on

(14) N-[2-Fluor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid

(15) N-[2-Chlor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid

50 (16) N-[2-Methoxy-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid Den für die Trifluoracetylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid erforderlichen 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-propionsäuremethylester erhält man aus 3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure durch Nitrierung, Veresterung und Reduktion mit Palladiumkohle in Methanol.

(17) N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid Die 3-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-propionsäure erhält man aus 3-(3-Methyl-phenyl)-propionsäure analog Beispiel I (16).

(18) N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid Die 3-(4-Amino-3-methylthio-phenyl)-propionsäure erhält man aus 3-(4-Amino-phenyl)-

propionsäure analog Beispiel III (10).

(19) 1-[6-(4-Cyano-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazolidin-2-on Hergestellt aus Imidazolidin-2-on und 3-Chlor-6-[4-cyano-phenyl]-pyridazin in Dimethylsulfoxid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

(20) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(ethoxycarbonylmethyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 112-115 °C

### Beispiel II

10 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on



Zu einer Lösung von N-(2-Chlorethyl)-N'-(4'-cyano-4-biphenylyl)-harnstoff in 100 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur innerhalb von 10 Minuten eine Lösung von 5,7 g Kalium-tert.butylat in 15 ml Dimethylformamid getropft. Man röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur, gießt auf 300 ml Wasser und filtert das ausgefallene Produkt ab.

Ausbeute: 13 g (98 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 200 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,12 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

20 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on

Schmelzpunkt: über 200 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 1-(4'-Cyano-3'-fluor-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(3) 1-(3'-Chlor-4'-cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(4) 1-(4'-Cyano-3-methoxy-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(5) 1-(4'-Cyano-3-methylthio-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(6) 1-(4'-Cyano-2,3-dimethyl-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

(7) 1-[4-(5-Cyano-2-pyridyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(8) 1-[4-(5-Cyano-2-pyrazinyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(9) 1-[4-(5-Cyano-2-pyrimidinyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(10) 1-[2-(4-Cyano-phenyl)-5-pyrimidinyl]-imidazolidin-2-on

(11) 1-[2-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-ethyl]-imidazolidin-2-on

(12) 1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(13) 1-(4-Cyano-phenyl)-imidazolidin-2-on

Als Base verwendet man Kaliumcarbonat, wobei man 6 Stunden auf 60 °C erwärmt.

Schmelzpunkt: 172-175 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:3)

(14) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-[2-(dimethoxy-phosphoryl)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on

Hergestellt analog Beispiel 14.

(15) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on Schmelzpunkt: 171-172 °C

(16) 2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-thiadiazol-1,1-dioxid

Schmelzpunkt: 110-112 °C

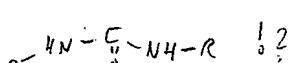
(17) 1-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Hergestellt aus N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-N'-(2-hydroxyethyl)-N'-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-harnstoff über das Mesylat und Jodid ohne Reinigung dieser Produkte. Schmelzpunkt: 164-166 °C

### Beispiel III

50

N-(2-Chlorethyl)-N'-(4'-cyano-4-biphenylyl)-harnstoff



Zu einer Lösung von 4-Amino-4'-cyano-biphenyl in 15 ml Dimethylformamid gibt man 1,1 ml 2-Chlorethyl-isocyanat und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 ml Wasser gegossen, 3 Stunden nachgerührt und das ausgefallene Produkt abfiltriert.

Ausbeute: 1,4 g (91 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff

Man arbeitet in Dioxan als Lösungsmittel in Gegenwart von Ethyl-diisopropylamin bei 50 °C. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 1:1). Den verwendeten 3-Isocyanato-propionsäure-ethylester erhält man aus β-Alanin-ethylester-hydrochlorid und Phosgen in Toluol als Lösungsmittel.

Schmelzpunkt: 85-88 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(2) N-(tert.Butyloxycarbonylmethyl)-N-(4'-cyano-4-biphenylyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff

Hergestellt analog Beispiel III (1).

Schmelzpunkt: 118-120 °C (aus tert.Butyl-methylether)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(3) N-(4'-Cyano-4-biphenyl)-N-[3-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-propyl]-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff Hergestellt analog Beispiel III (1).

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:3)

(4) N-(3-Chlorpropyl)-N'-(4'-cyano-4-biphenylyl)-harnstoff R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(5) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

Lösungsmittel: Dioxan

R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(6) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(3-hydroxy-propyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

Lösungsmittel: Dioxan

Schmelzpunkt: 86-89 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(7) N-(2-Chlorethyl)-N'-(4'-cyano-3'-fluor-4-biphenylyl)-harnstoff

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Amino-4'-cyano-3'-fluor-biphenyl erhält man aus 4-Brom-2-fluorbenzonitril durch Umsetzung mit Phenylboronsäure in Gegenwart von Palladium(II)acetat und tris-o-Tolylphosphin mit anschließender Nitrierung und Reduktion der Nitrogruppe mit 5%iger Palladiumkohle in Essigester.

(8) N-(3'-Chlor-4'-cyano-4-biphenylyl)-N'-(2-chlorethyl)-harnstoff

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Amino-3'-chlor-4'-cyano-biphenyl erhält man analog Beispiel III (7).

(9) N-(2-Chlorethyl)-N'-(4'-cyano-3-methoxy-4-biphenylyl)-harnstoff

Das als Ausgangsmaterial dienende 4-Amino-4'-cyano-3-methoxy-biphenyl erhält man analog Beispiel III (7).

(10) N-(2-Chlorethyl)-N'-(4'-cyano-3-methylthio-4-biphenylyl)-harnstoff

Das Ausgangsmaterial 4-Amino-4'-cyano-3-methylthio-biphenyl erhält man aus 4'-Amino-4-biphenyl-carbonsäure durch Umsetzung mit Ammoniumrhodanid und Brom in Essigsäure, Verseifung des entstandenen 2-Amino-benzthiazolderivates mit verdünnter Kalilauge, Methylierung der Mercaptogruppe, Schützung der Aminogruppe über das Phthalylderivat, Umwandlung der Carboxylgruppe in eine Cyanogruppe (über das Säurechlorid und das Säureamid mit anschließender Entwässerung mit Phosphoroxychlorid/Pyridin) und Abspaltung des Phthalylrestes mit wäßriger Methylaminlösung.

(11) N-(2-Chlorethyl)-N'-(4'-cyano-2,3-dimethyl-4-biphenylyl)-harnstoff

Das Ausgangsmaterial 4-Amino-4'-cyano-2,3-dimethyl-biphenyl erhält man analog Beispiel III (7).

(12) N-(2-Chlorethyl)-N'-[4-(5-cyano-2-pyridyl)-phenyl]-harnstoff

Das Ausgangsmaterial 2-(4-Amino-phenyl)-5-cyano-pyridin erhält man analog Beispiel III (7), wobei 4-(2,2,5,5-Tetramethyl-1-aza-2,5-disila-1-cyclopentanyl)-phenylboronsäure (hergestellt aus 4-(2,2,5,5-Tetramethyl-1-aza-2,5-disila-1-cyclopentanyl)-phenyl-lithium und Trimethoxyboran) verwendet und die Silylschutzgruppe hydrolytisch entfernt wird.

(13) N-(2-Chlorethyl)-N'-[4-(5-cyano-2-pyrazinyl)-harnstoff Das Ausgangsmaterial 2-(4-Amino-phenyl)-5-cyano-pyrazin erhält man aus 4-Nitro-phenylglyoxal durch Kondensation mit Glycinamid, Behandeln des Produkts mit Phosphoroxytribromid, Bromtausch mit Kupfer(I)cyanid und anschließende Reduktion der Nitrogruppe analog Beispiel III (7).

(14) N-(2-Chlorethyl)-N'-[4-(5-cyano-2-pyrimidinyl)-phenyl]-harnstoff

Das Ausgangsmaterial 2-(4-Amino-phenyl)-5-cyano-pyrimidin erhält man aus 4-Nitro-benzamidin und 3-Dimethylamino-2-formyl-acrylnitril mit anschließender Reduktion der Nitrogruppe analog Beispiel III (7).

(15) N-(2-Chlorethyl)-N'-[2-(4-cyano-phenyl)-5-pyrimidinyl]-harnstoff

Das Ausgangsmaterial 5-Amino-2-(4-cyano-phenyl)-pyrimidin erhält man, indem man zunächst 4-Amidino-benzoësäureethylester mit Malonsäurediethylester in Gegenwart von Natriummethylat kondensiert, das entstandene Pyrimidindion nitriert und mit Phosphoroxychlorid/Phosphorpentachlorid chloriert und katalytisch hydriert. Das erhaltene 5-Amino-2-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-pyrimidin wird in die Aminocarbonylverbindung überführt und mit Phosphoroxychlorid/Pyridin zum Nitril entwässert.

(16) N-[4-(4-Cyano-phenyl)-cyclohexyl]-N-(2,2-diethoxyethyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff  
 Das Ausgangsmaterial N-[4-(4-Cyano-phenyl)-cyclohexyl]-N-(2,2-diethoxyethyl)-amin erhält man durch reduktive Aminierung von 4-(4-Cyano-phenyl)-cyclohexanon mit 2,2-Diethoxyethylamin in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid.

(17) N-(2-Chlorethyl)-N'-[2-(4'-cyano-4-biphenylyl)-ethyl]-harnstoff  
 Das Ausgangsmaterial 2-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-ethylamin erhält man aus 2-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-ethylbromid und Kaliumphthalimid und anschließender Behandlung mit wässriger Methylaminlösung.

(18) N-(4-Cyano-3-fluor-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 Das 4-Amino-2-fluor-benzonitril, aus dem man das Isocyanat analog Beispiel III (1) erhält, erhält man aus 2-Fluor-4-nitro-benzoësäure durch Überführen in das Säureamid, Wasserabspaltung durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid/Pyridin und Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von 5%iger Palladiumkohle in Essigester

(19) N-(3-Chlor-4-cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 (Die Isocyanatherstellung erfolgt analog Beispiel III (1))

(20) N-(4-Cyano-2-methylthio-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 Das 4-Amino-3-methylthio-benzonitril, das man analog Beispiel III (1) in das Isocyanat überführt, erhält man aus 4-Amino-3-methylthio-benzosäure analog Beispiel III (10).

(21) N-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 (Die Isocyanatherstellung erfolgt analog Beispiel III (1))

(22) N-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 Das Ausgangsmaterial 4-Amino-3-methoxy-benzonitril, das man analog Beispiel III (1) in das Isocyanat überführt, erhält man aus 3-Methoxy-4-nitro-benzoësäure analog Beispiel III (18)

(23) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-[2-fluor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N'-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff  
 (24) N-[2-Chlor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff  
 (25) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[2-methoxy-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(26) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-phenyl]-harnstoff  
 (27) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-harnstoff  
 (28) N-(4-Cyano-phenyl)-N-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[5-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-pyridyl]-harnstoff  
 (29) N-(4-Cyano-phenyl)-N-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-harnstoff  
 (30) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-(4-methoxycarbonyloxymethyloxy-phenyl)-harnstoff  
 (31) N-(4-tert.Butoxy-carbonylmethylthio-phenyl)-N-(2-hydroxy-ethyl)-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff  
 Schmelzpunkt: 111-114 °C  
 (32) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(3-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-harnstoff  
 Schmelzpunkt: 113-116 °C  
 (33) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-[4-(2-dimethoxy-phosphoryl-ethyl)-phenyl]-N'-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff  
 (34) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[2-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-harnstoff  
 (35) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-harnstoff  
 (36) N-(5-Cyano-2-pyridyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 (37) N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 (38) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(3-methoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-harnstoff  
 (39) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2,2-diethoxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Cyclohexan, Essigester = 1:1)  
 (40) N-(2-Chlorethyl)-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid, Methanol = 40:1, dreifach entwickelt)  
 (41) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N'-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-harnstoff  
 Schmelzpunkt: 109-110 °C  
 (42) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-propyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

Man arbeitet in Dioxan ohne Hilfsbase.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 2:1)

(43) N-Acetyl-amino-N-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff

Man arbeitet in Dioxan ohne Hilfsbase.

5 Schmelzpunkt: 126-128 °C

(44) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-propyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

Man arbeitet in Dioxan ohne Hilfsbase.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(45) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-formylamino-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

10 Man arbeitet in Dioxan ohne Hilfsbase.

Schmelzpunkt: 166-168 °C

(46) N-(4-Cyano-phenyl)-N-formylamino-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

Schmelzpunkt: 180-183 °C

(47) N-Acetyl-amino-N-(4-cyano-phenyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

15 Schmelzpunkt: 153-155 °C

(48) N-(2-Chlor-ethyl)-N'-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-harnstoff

Schmelzpunkt: 124-125 °C

(49) N-[1-(4-Cyano-phenyl)-4-piperidinyl]-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff

Schmelzpunkt: 90-92 °C

20 (50) N-(4-Cyano-phenyl)-N-(propionylamino)-N'-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

Schmelzpunkt: 149-153 °C

(51) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2,2-diethoxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

25 (52) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(4-(2-dibenzylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-N'-(2,2-diethoxy-ethyl)-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

(53) N-[4-(2-tert.Butyloxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N'-(4-cyano-phenyl)-N'-(2,2-diethoxy-ethyl)-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

30 (54) N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

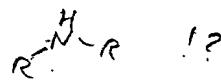
Man arbeitet in Dioxan bei Raumtemperatur.

Schmelzpunkt: 101-104 °C

#### Beispiel IV

35

#### N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin



Eine Mischung aus 10 g 4-Amino-4'-cyano-biphenyl, 8,3 ml Bromacetaldehyd-diethylacetal, 13,9 ml Ethyl-diisopropylamin und 20 ml Dimethylformamid wird 16 Stunden bei einer Badtemperatur von 160 °C gerührt. Man engt zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 2:1).

Ausbeute: 3 g (19 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 88-90 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

45

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(tert.Butyloxycarbonyl-methyl)-N-(4'-cyano-4-biphenylyl)-amin

Man arbeitet bei Raumtemperatur und kristallisiert aus Cyclohexan/Essigester = 20:2 um.

50 Schmelzpunkt: 151-153 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,76 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(2) N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-[3-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranyl)-propyl]-amin

Man arbeitet bei 110 °C.

Schmelzpunkt: 111-113 °C

55 R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(3) N-(2,2-Diethoxy-ethyl)-N-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-amin

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 8:2)

(4) N-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-amin

Als Ausgangsmaterialien dienen 2,2-Dimethoxy-ethylamin und 4-(2-Chlor-ethyl)-benzoësäure-methylester.  
Man erwärmt 72 Stunden auf 50 °C.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 4:1)

(5) N-(4-Cyano-phenyl)-glycin-tert.butylester

Schmelzpunkt: 110-112 °C

(6) 4-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-amino]-zimtsäure-methylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0,79 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(7) 2-Dibenzylamino-3-[4-[(2,2-diethoxy-ethyl)-amino]-phenyl]-propionsäure-methylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

(8) 2-Dibenzylamino-3-(4-nitro-phenyl)-propionsäure-methylester

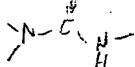
Man arbeitet in Methanol.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

(9) 2-tert.Butyloxycarbonylamino-3-[4-(2,2-diethoxy-ethylamino)-phenyl]-propionsäure-methylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Beispiel V



N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(3-methansulfonyloxy-propyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff

Eine Mischung aus 2 g N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(3-hydroxypropyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff, 0,45 ml Methansulfonylchlorid und 15 ml Methylenchlorid wird auf 0 °C abgekühlt und innerhalb von 15 Minuten mit 0,8 ml Triethylamin versetzt. Man röhrt eine Stunde bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur nach, gibt 25 ml Methylenchlorid zu und extrahiert mit Wasser. Man dampft ein und kristallisiert den Rückstand durch Verreiben mit tert.Butyl-methylether. Ausbeute: 1,9 g (79 % der Theorie), R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Essigester)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(2) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(3-methansulfonyloxy-propyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(3) N-(4-Cyano-3-fluor-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(4) N-(3-Chlor-4-cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(5) N-(3-Cyano-2-methylthio-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(6) N-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(7) N-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(8) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-[2-fluor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-harnstoff

(9) N-[2-Chlor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff

(10) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[2-methoxy-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(11) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-phenyl]-harnstoff

(12) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-harnstoff

(13) N-(4-Cyano-phenyl)-N-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[5-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-pyridyl]-harnstoff

(14) N-(4-Cyano-phenyl)-N-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-harnstoff

(15) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-harnstoff

(16) N-(4-tert.Butyloxycarbonylmethylthio-phenyl)-N-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 95:5)

(17) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(3-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-harnstoff  
5 R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(18) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-[4-[2-(dimethoxy-phosphoryl)-ethyl]-phenyl]-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-harnstoff  
10 (19) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-[2-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-harnstoff

(20) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-harnstoff  
15 (21) N-(5-Cyano-2-pyridyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff

(22) N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-harnstoff  
20 (23) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-N'-[4-(3-methoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-harnstoff  
Schmelzpunkt: 98-100 °C

(24) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-imidazolidin-2-on  
25 Schmelzpunkt: 120-122 °C

(25) N'-(4-Cyanomethyl-phenyl)-N'-(2-methansulfonyloxyethyl)-N'-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-harnstoff  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Beispiel VI

25 N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(3-hydroxy-propyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff

4,1 g N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-[3-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-propyl]-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff werden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 0,2 ml etherischer Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man engt zur Trockene ein, nimmt in 200 ml Methylenchlorid auf, extrahiert mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung und dampft die organische Phase zur Trockene ein. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Essigester).

Ausbeute: 2,1 g (64 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 120-122 °C  
35 R<sub>f</sub>-Wert: 0,36 (Kieselgel; Essigester)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(4-Cyano-phenyl)-piperidin-4-on  
40 Hergestellt aus dem entsprechenden Ethylenketal mit Pyridinium-toluolsulfonat in Aceton/Wasser bei 100 °C Schmelzpunkt: 102-104 °C

Beispiel VII

45 N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-amin

1,5 g N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-[2-(2,3,5,6-tetrahydro-2-pyranloxy)-ethyl]-trifluoracetamid werden in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 2,5 ml 4n Natronlauge 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig, dampft ein und entfernt alles Wasser durch Kochen mit Toluol am Wasserabscheider. Man dampft ein, nimmt mit 20 ml Methanol auf, setzt 2 ml methanolische Salzsäure zu und lässt 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Der vorhandene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingeengt und mit 10 ml Methylenchlorid und 5 ml 0,1 n Natronlauge verrührt. Die organische Phase wird eingeengt und das verbleibende Öl direkt weiter verarbeitet.

Ausbeute: 0,65 g (78 % der Theorie),  
55 R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(3-Hydroxy-propyl)-N-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-amin  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)  
 (2) N-[2-Fluor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-amin  
 (3) N-[2-Chlor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-amin  
 5 (4) N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-[2-methoxy-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-amin  
 (5) N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-phenyl]-amin  
 (6) N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-amin

Beispiel VIII

10

3-(4-Cyano-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

0,21 g 3-Amino-2-[(4-cyano-phenyl)-amino]-pyridin und 0,26 g N-Ethyl-diisopropylamin werden in 4,5 ml Methylenechlorid gelöst und unter Eiskühlung mit 0,5 ml einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol portionsweise versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt nochmals 0,3 ml der Phosgenlösung zu und röhrt 20 Minuten weiter. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Methylenechlorid gewaschen.

Ausbeute: 0,17 g (72 % der Theorie),  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

20

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25

Beispiel IX1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on

30 Herstellung durch Behandeln von 1-(1-Benzyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on mit Wasserstoff von 3 bar in Gegenwart von 5%iger Palladiumkohle in Methanol.

Beispiel X

35

2-[(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonyloxy]-phenol

1,54 g  $\beta$ -Alaninethylester-hydrochlorid und 1,9 g 1,2-Sulfonyldioxy-benzol werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1,55 g Ethyl-diisopropylamin versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.  
 40 (Kieselgel; Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 8:2) Ausbeute: 1,4 g (48 % der Theorie),  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

45 (1) 4-Cyano-4'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonylamino]-biphenyl  
 Man arbeitet ohne Hilfsbase und erhitzt 15 Stunden auf 80 °C  
 Schmelzpunkt: 103-105 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,21 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

50

Beispiel XI3-[4-[(2-Hydroxy-propyl)-amino]-phenyl]-propionsäure-methylester

6 g 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid werden in Methylenechlorid suspendiert und 27,9 ml 1N Natronlauge zugefügt. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert noch zweimal mit Methylenechlorid und dampft die vereinigten organischen Phasen ein. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol aufgenommen und 1,9 ml Propylenoxid sowie 2 ml Wasser zugefügt. Man röhrt 48 Stunden bei Raumtemperatur, dampft ein und reinigt über Kieselgel (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 1:1).

Ausbeute: 3,5 g (54 % der Theorie),  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XII

5      4-[(2-Hydroxy-propyl)-amino]-benzonitril

12,1 g 4-Fluor-benzonitril, 7,5 g 2-Hydroxy-propylamin und 17,4 ml N-Ethyl-diisopropylamin werden zusammen 2,5 Stunden auf 100 °C erhitzt. Man gießt auf 250 ml Wasser, extrahiert fünfmal mit je 50 ml  
 10 Essigester und dampft die vereinigten organischen Phasen ein. Das verbleibende Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Essigester) und durch Verreiben mit einer 1:1-Mischung aus tert.Butyl-methylether und Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g (13 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 70-73 °C

15      Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(4-Cyano-phenyl)-4,4-ethylendioxy-piperidin  
 Schmelzpunkt: 136-138 °C

20      Beispiel XIII

1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on

25      2 g 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on werden in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 30 ml Eisessig in Gegenwart eines Platin/Rhodium-Katalysators mit Wasserstoff von 5 bar bei 50 °C 50 Minuten hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und verwendet das zurückbleibende Produkt ohne weitere Reinigung.

Ausbeute: 2,03 g (100 % der Theorie),  
 30      R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 9:1)

Beispiel XIV

3-[4-[(2-Chlor-ethyl)-aminosulfonylamino]-phenyl]-propionsäure-methylester

35      Zu einer Lösung von 8,6 g 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid und 12,9 g N-Ethyl-diisopropylamin in 40 ml Methylenchlorid tropft man bei -30 °C 6,7 g N-(2-Chlorethyl)-N-chlorsulfonylamin, gelöst in 10 ml Methylenchlorid, zu. Man röhrt noch 2 Stunden weiter, wobei man auf Raumtemperatur kommen lässt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3).

Ausbeute: 8,3 g (65 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 97-99 °C

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

45      (1) N-(4-Cyano-phenyl)-N-methoxycarbonyl-glycin-tert.butylester  
 Man verwendet Kaliumcarbonat und 4-Dimethylamino-pyridin in Chloroform  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

50      Beispiel XV

1-(4-Cyano-phenyl)-4-[(2,2-dimethoxy-ethyl)-amino]-piperidin

55      11 g 1-(4-Cyano-phenyl)-piperidin-4-on werden in 90 ml Acetonitril gelöst, mit 10 ml Wasser und 6,9 g Aminoacetaldehyddimethylacetal versetzt. Man tropft 18,3 ml 3N Salzsäure zu und versetzt mit 4,5 g Natriumcyanborhydrid. Nach 20 Minuten Röhren bei Raumtemperatur wird das Acetonitril im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Essigester extrahiert. Der nach dem Eindampfen der Essigesterphasen verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel:

Methylenchlorid/Methanol = 100:3).

Ausbeute: 10,8 g (74 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 95:5:0,1)

5 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl]-3-methyl-buttersäure-methylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(2) 4-[2-Hydroxy-ethyl]-amino]-phenylsuccinsäure-methylester

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

### Beispiel XVI

#### N-(4-Cyano-phenyl)-N-methoxycarbonyl-glycin-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-anilid]

15 Eine Mischung aus 3,7 g N-(4-Cyano-phenyl)-N-methoxycarbonylglycin, 2,4 g 1-Hydroxy-benztriazol, 150 ml Tetrahydrofuran, 2,81 g 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester, 4,2 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 1,62 g Triethylamin wird bei Raumtemperatur 64 Stunden gerührt. Man filtriert den gebildeten Niederschlag ab, engt ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel  
20 (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 1:1 bis 2:3).  
Ausbeute: 5,5 g (88 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 100-110 °C

Analog wird folgende Verbindung erhalten:  
25

(1) N-(4-Cyano-phenyl)-N'-propionyl-hydrazin

Man verwendet Carbohydrazid im Tetrahydrofuran.

Schmelzpunkt: 143-145 °C

### Beispiel XVII

#### N-(4-Cyano-phenyl)-N-methoxycarbonyl-glycin

30 7 g N-(4-Cyano-phenyl)-N-methoxycarbonyl-glycin-tert.butylester werden in 70 ml Methylenchlorid gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 18 ml Trifluoressigsäure in 18 ml Methylenchlorid versetzt. Man lässt 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen, dampft ein, nimmt den Rückstand in tert.Butylmethylether auf, wäscht mit Wasser und dampft die organische Phase ein. Der Rückstand wird mit 50 ml Diethylether kurz aufgekocht und nach dem Abkühlen im Eisbad abfiltriert. Eine weitere Fraktion kann aus den Mutterlaugen gewonnen werden.  
35 Ausbeute: 3,85 g (68 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 134-137 °C

### Beispiel XVIII

#### 3-(4-Aminophenyl)-2-dibenzylamino-propionsäure-methylester

40 5,35 g 2-Dibenzylamino-3-(4-nitro-phenyl)-propionsäure-methylester, gelöst in 100 ml Methanol, werden in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel 8 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff von 5 bar Druck behandelt. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft ein und verwendet das zurückbleibende Rohprodukt  
50 ohne Reinigung weiter.  
Ausbeute: 4,9 g (92 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:  
55

(1) 3-Amino-2-[(4-cyano-phenyl)-amino]-pyridin

Man arbeitet in einem 3:1-Gemisch aus Essigester und Methanol mit 10%iger Palladiumkohle  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

## (2) 3-Amino-2-[(4'-cyano-4-biphenylyl)-amino]-pyridin

Man arbeitet in einem 3:1-Gemisch aus Essigester und Methanol mit 10%iger Palladiumkohle  
 $R_f$ -Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 19:1)

## 5 Beispiel XIX

1-(4-Cyano-phenyl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 8,8 g 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(ethoxycarbonylmethyl)-imidazolidin-2-on in 500 ml  
 10 Tetrahydrofuran werden unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise 0,71 g Lithiumborhydrid gegeben.  
 Man führt eine Stunde bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 60 °C, versetzt nach dem Abkühlen im  
 Eisbad mit 16,5 ml 2N Salzsäure und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 50 ml Methanol  
 digeriert, die Methanolphase eingedampft und der Rückstand über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel:  
 Essigester/Methanol = 9:1)  
 15 Ausbeute: 5,0 g (67 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 112-114 °C

Beispiel XX20 N-(4-Cyanomethyl-phenyl)-N'-(2-hydroxy-ethyl)-N'-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-harnstoff

1,46 g Carbohydriimidazol und 1,04 g Imidazol werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf  
 0 °C ab und fügt 1,18 g 4-Amino-benzylcyanid zu. Nach etwa 3 Minuten tropft man rasch eine Lösung von  
 25 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-amino]-phenylessigsäuremethylesterin 7 ml Tetrahydrofuran zu, entfernt die Eiskühlung  
 und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur (ein anfänglich gebildeter Niederschlag wird abfiltriert). Man engt  
 ein, nimmt den Rückstand in Essigester auf, wäscht mit 1N Salzsäure und Wasser und engt die organische  
 Phase ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel:  
 Essigester/Methylchlorid = 1:1).  
 Ausbeute: 1,4 g (42 % der Theorie),  
 30 Schmelzpunkt: 140-142 °C

Beispiel XXI1-[4-(1-Hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

35 1,1 g 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on werden in einer Mi-  
 schung aus 10 ml Dioxan und 10 ml Methanol suspendiert, mit einer Lösung von 0,25 g Hydroxylamin-  
 hydrochlorid in 4 ml Wasser versetzt und 2,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man im  
 Vakuum ein und verreibt den Rückstand mit Wasser, wobei dieser kristallisiert.  
 40 Ausbeute: 1,1 g (92 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 241-243 °C (sintert ab 235 °C)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

45 (1) 1-(1-Hydroxyimino-5-indanyl)-3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 $R_f$ -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylchlorid/Essigester = 9:1)

Beispiel XXII50 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Hergestellt analog Beispiel 25 aus 1-[4-(2-Methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on und 4-Brom-  
 acetophenon.  
 Schmelzpunkt: 198-200 °C  
 55  $R_f$ -Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylchlorid/Essigester = 25:1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(1-oxo-5-indanyl)-imidazolidin-2-on  
 Schmelzpunkt: 204-206 °C  
 $R_f$ -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenechlorid/Essigester = 9:1)

5 Beispiel 1

1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-carboxymethyl-imidazolidin-2-on

10 0,35 g 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-methoxycarbonylmethylimidazolidin-2-on-hydrochlorid werden in 9 ml Methanol suspendiert. Man fügt 2,7 ml 1N Natronlauge hinzu und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt. Man pumpt durch Zugabe von Ammoniumchlorid ab. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert.  
 Ausbeute: 0,19 g (62 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: über 200 °C

15  $R_f$ -Wert: 0,61 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

Ber. x H <sub>2</sub> O:	C	60,65	H	5,67	N	15,72
Gef.:		61,20		5,57		15,98

20

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

25 (1) 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 $R_f$ -Wert: 0,58 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

Ber. x 0,5 H <sub>2</sub> O:	C	63,14	H	5,87	N	15,51
Gef.:		63,37		5,80		15,13

30

(2) 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2,4-dion

Als Ausgangsmaterial dient 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid Schmelzpunkt: über 200 °C

35  $R_f$ -Wert: 0,66 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

Ber. x 0,25 H <sub>2</sub> O:	C	61,52	H	5,01	N	15,11
Gef.:		61,89		4,97		14,97

40

(3) 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-3H-imidazol-2-on

Als Ausgangsmaterial dient 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid Schmelzpunkt: über 200 °C

45  $R_f$ -Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

45

Ber. x 0,25 H <sub>2</sub> O:	C	64,30	H	5,24	N	15,79
Gef.:		64,61		5,34		15,45

50

(4) 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on

Als Ausgangsmaterial dient 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on und man arbeitet in Ethanol als Lösungsmittel

Schmelzpunkt: über 200 °C

55  $R_f$ -Wert: 0,54 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

55

Ber. x 0,25 H <sub>2</sub> O:	C	64,76	H	6,12	N	15,11
Gef.:		64,62		6,13		14,82

5 (5) 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on

Schmelzpunkt: über 200 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

Ber. x 0,75 H <sub>2</sub> O:	C	62,37	H	5,92	N	15,31
Gef.:		62,39		5,94		15,55

10 (6) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid und als Lösungsmittel ein 5:4-Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser.

15 Schmelzpunkt: über 270 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

(7) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid und als Lösungsmittel ein 5:4-Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser.

20 Schmelzpunkt: über 270 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

(8) 1-[2-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-ethyl]-3-carboxymethyl-3H-benzimidazol-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylchlorid, Methanol = 6:4)

25 (9) 1-(4'-Amidino-3'-fluor-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(10) 1-(4'-Amidino-3'-chlor-4-biphenylyl)-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(11) 1-(4'-Amidino-3-methoxy-4-biphenylyl)-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(12) 1-(4'-Amidino-3-brom-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(13) 1-(4'-Amidino-3-methylthio-4-biphenylyl)-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

30 (14) 1-(4'-Amidino-3-methylsulfonyl-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(15) 1-(4'-Amidino-3-methylsulfinyl-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(16) 1-(4'-Amidino-2,3-dimethyl-4-biphenylyl)-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(17) 1-(4'-Amidino-3-nitro-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(18) 1-(4'-Amidino-3-amino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

35 (19) 1-(3-Aacetamino-4'-amidino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(20) 1-(4'-Amidino-3-benzoylamino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(21) 2-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-5-(2-carboxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Schmelzpunkt: über 260 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.:	C	55,66	H	5,19	N	14,42	S	8,25
Gef.:		55,42		5,32		14,56		8,26

40 (22) 1-[4-(4-Amidino-phenyl)-cyclohexyl]-3-(2-carboxy-ethyl)-3H-imidazol-2-on

(23) 1-[4-(4-Amidino-phenyl)-cyclohexyl]-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(24) 1-[1-(4-Amidino-phenyl)-4-piperidinyl]-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 275 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 0,5 H <sub>2</sub> O:	C	58,68	H	7,11	N	19,01
Gef.:		58,16		7,22		18,76

55 (25) 1-[4-(5-Amidino-2-pyridyl)-phenyl]-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(26) 1-[4-(5-Amidino-2-pyrazinyl)-phenyl]-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(27) 1-[4-(5-Amidino-2-pyrimidinyl)-phenyl]-2-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(28) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: ab 300 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:1)

(29) 1-[2-(4-Amidino-phenyl)-5-pyrimidinyl]-3-(2-carboxyethyl)-imidazolidin-2-on

(30) 1-[2-(4'-Amidino-4-biphenyl)-ethyl]-3-carboxymethylimidazolidin-2-on

5 (31) 1-(4-Amidino-3-fluor-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(32) 1-(4-Amidino-3-chlor-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(33) 1-(4-Amidino-2-methylthio-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(34) 1-(4-Amidino-2-methylsulfinyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 (35) 1-(4-Amidino-2-methylsulfonyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(36) 1-(4-Amidino-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 270 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

15	Ber.: C Gef.:	65,56 65,43	H	6,05 6,04	N	15,29 15,36
----	------------------	----------------	---	--------------	---	----------------

(37) 1-(4-Amidino-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(38) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-fluorophenyl]-imidazolidin-2-on

20 (39) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-chlorophenyl]-imidazolidin-2-on

(40) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-methoxyphenyl]-imidazolidin-2-on

(41) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-methyl-phenyl]-imidazolidin-2-on

(42) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-imidazolidin-2-on

(43) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-methylsulfinyl-phenyl]-imidazolidin-2-on

25 (44) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-2-methylsulfonyl-phenyl]-imidazolidin-2-on

(45) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[5-(2-carboxy-ethyl)-2-pyridyl]-imidazolidin-2-on

(46) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 200 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,59 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

30	Ber. x 0,4 H <sub>2</sub> O: Gef.:	C 62,41 62,43	H	7,38 7,31	N	15,32 15,18
----	---------------------------------------	---------------------	---	--------------	---	----------------

35 (47) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-carboxymethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on

(48) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-carboxymethylthio-phenyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 275 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

40	Ber. x 0,5 H <sub>2</sub> O: Gef.:	C 56,98 56,94	H	5,05 5,15	N	14,76 14,98	S	8,45 8,42
----	---------------------------------------	---------------------	---	--------------	---	----------------	---	--------------

45 (49) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-carboxymethylsulfinyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 252-254 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,79 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

50	Ber. x 1,5 H <sub>2</sub> O: Gef.:	C 52,28 52,34	H	5,12 4,97	N	13,55 13,62	S	7,74 8,26
----	---------------------------------------	---------------------	---	--------------	---	----------------	---	--------------

(50) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-carboxymethylsulfonyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 260 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,82 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

55

Ber. x 0,5 H <sub>2</sub> O:	C	52,55	H	4,66	N	13,62	S	7,78
Gef.:		52,88		4,83		13,57		7,99

5 (51) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(3-carboxy-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 Man verwendet Lithiumhydroxid  
 Schmelzpunkt: über 260 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,76 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(52) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 (53) 1-(4-Amino-cyclohexyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (54) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3-phenylimidazolidin-2-on  
 (55) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-(4-carboxyphenyl)-ethyl]-imidazolidin-2-on  
 Man arbeitet mit Lithiumhydroxid und einem 2:1-Gemisch aus Methanol und Dioxan.  
 Schmelzpunkt: 320-325 °C (Zers.)

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 (56) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethenyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (57) 1-(5-Amidino-2-pyridyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (58) 1-(1-Amidino-4-piperidinyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (59) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 20 Schmelzpunkt: über 260 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x H <sub>2</sub> O:	C	63,85	H	6,49	N	11,76
Gef.:		64,17		6,50		11,59

25 (60) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-thion  
 (61) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-2-imino-imidazolidin  
 (62) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion  
 30 Man verwendet Lithiumhydroxid  
 Schmelzpunkt: über 260 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,83 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 0,5 H <sub>2</sub> O:	C	60,79	H	5,10	N	14,93
Gef. :		60,69		5,04		15,12

35 (63) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion  
 (64) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-imidazolidin-2,5-dion  
 40 (65) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-imidazolidin-2,5-dion  
 (66) 2-(4-Amidino-phenyl)-5-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid  
 Schmelzpunkt: über 275 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.:	C	55,66	H	5,19	N	14,42	S	8,25
Gef.:		55,84		5,24		14,23		8,01

45 (67) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 50 Man verwendet Lithiumhydroxid.  
 Schmelzpunkt: über 260 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)  
 (68) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-2-methylimino-imidazolidin  
 (69) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-2-phenylimino-imidazolidin  
 55 (70) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-2-(3-pyridylimino)-imidazolidin  
 (71) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-3H-imidazol-2-on  
 (72) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-phenyl-3H-imidazol-2-on  
 (73) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-phenyl-imidazolidin-2-on

(74) 1-[(4-Amidino-phenyl)-carbonylmethyl]-3-(3-carboxypropyl)-imidazolidin-2-on  
 (75) 1-[2-(4-Amidino-phenyl)-ethyl]-3-(3-carboxypropyl)-imidazolidin-2-on  
 (76) 1-[2-(4-Amidino-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-3-(3-carboxypropyl)-imidazolidin-2-on  
 (77) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-carboxy-butyl)-imidazolidin-2-on

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; n-Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:1)

(78) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-carboxymethylthio-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (79) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-carboxymethylsulfinyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (80) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-carboxymethylsulfonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (81) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-carboxymethoxy-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 10 (82) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-carboxymethylamino-ethyl)-imidazolidin-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid

Schmelzpunkt: 298 °C (Zers., sintert ab 285 °C)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,14 (Kieselgel; Methanol/2N Ammoniak = 5:1 bei dreifacher Entwicklung)

(83) 1-[2-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)-ethyl]-3-(4-amidino-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 (84) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-(N-benzoyl-N-carboxymethylamino)-ethyl]-imidazolidin-2-on  
 (85) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[1-(2-carboxy-ethyl)-2-oxo-1H-4-pyridyl]-imidazolidin-2-on  
 (86) 1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-ethoxycarbonylamidino-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 (87) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(3-carboxy-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (88) 1-(4'-Amidino-3-methansulfonylamino-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

20 (89) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-5-on

(90) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-5-on

(91) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-5-on

(92) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-5-on

(93) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

25 (94) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Man verwendet Lithiumhydroxid

Schmelzpunkt: 288-294 °C (Zers.)

(95) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

(96) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-thion

30 (97) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-thion

(98) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion

(99) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3H-imidazol-2-on

(100) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-3H-imidazol-2-on

35 (101) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

(102) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(103) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-imidazolidin-2-on

(104) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-imidazolidin-2-on

(105) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

(106) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-on

40 (107) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

(108) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-thion

(109) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-thion

(110) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion

(111) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

45 (112) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-3H-imidazol-2-on

(113) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3H-imidazol-2-on

(114) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(115) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-imidazolidin-2-on

(116) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-imidazolidin-2-on

50 (117) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: über 280 °C

Ber. x H <sub>2</sub> O:	C	56,35	H	5,48	N	13,84	Cl	8,76
Gef.:		56,56		5,31		13,82		8,96

(118) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: über 280 °C

Ber. x H <sub>2</sub> O:	C	57,34	H	5,53	N	13,37	Cl	8,46
Gef.:		57,37		5,91		13,39		8,79

5 (119) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: über 280 °C

Ber. x H <sub>2</sub> O:	C	62,43	H	5,24	N	11,65	Cl	7,37
Gef.:		62,66		5,14		11,83		7,67

10 (120) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3H-imidazol-2-thion  
 (121) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3-methyl-3H-imidazol-2-thion  
 (122) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion  
 (123) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-5-methyl-3H-imidazol-2-on  
 (124) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazol-2-on  
 (125) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on  
 (126) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (127) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3-methyl-imidazolidin-2-on  
 (128) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-3-(3-guanidino-phenylimidazolidin-2-on  
 (129) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[1-(2-carboxy-ethyl)-4-piperidinyl]-imidazolidin-2-on  
 (130) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-methylamidino-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 (131) 1-(4-n-Butylamidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (132) 2-(4-Amidino-4'-biphenylyl)-4-(2-carboxy-ethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (133) 2-(4-Amidino-4'-biphenylyl)-4-(2-carboxy-ethyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (134) 4-(4-Amidino-4'-biphenylyl)-2-(2-carboxy-ethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (135) 4-(4-Amidino-4'-biphenylyl)-2-(2-carboxy-ethyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (136) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on-hydrochlorid  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 19:1)  
 (137) 4-(4-Amidino-phenyl)-2-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 (138) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 1,8 H <sub>2</sub> O:	C	60,54	H	5,99	N	14,12
Gef.:		60,95		5,88		14,15

35 (139) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 Schmelzpunkt: 303-305 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.:	C	62,45	H	5,24	N	19,17
Gef.:		62,28		5,28		18,70

45 (140) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 Schmelzpunkt: über 250 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 1,5 H <sub>2</sub> O:	C	59,10	H	5,95	N	17,23
Gef.:		58,71		6,10		17,03

55 (141) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(4-carboxymethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 Schmelzpunkt: über 250 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 0,5 H <sub>2</sub> O:	C	61,70	H	5,75	N	11,99
Gef.:		61,48		5,81		12,22

5 (142) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on  
Schmelzpunkt: 229-231 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(143) 3-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-carboxy-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 8:2)

(144) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(145) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: 310-313 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

15

Ber.:	C	59,99	H	5,03	N	19,44
Gef.:		60,03		5,04		19,15

20 (146) 4-(4-Amidino-phenyl)-2-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: 313-316 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

25

Ber.:	C	61,53	H	4,88	N	19,93
Gef.:		61,42		4,97		20,22

(147) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethenyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: über 350 °C

30

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(148) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-amino-2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8:4:1)

(149) 1-[4-(2-Amino-2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-aminomethyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 16:4:1)

(150) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-2-dibenzylaminoethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 4:1)

(151) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-(4-carboxymethyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert 0,41 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(152) 1-[4-(2-Amino-2-propyl)-phenyl]-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(153) 1-[4-(1-Amino-ethyl)-phenyl]-3-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-imidazolidin-2-on

45

Schmelzpunkt: 267-269 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(154) 1-(1-Amino-5-indanyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 234-236 °C (Zers.)

(155) 1-(1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naphthyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

50

(156) 1-(4-Aminomethyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 237-239 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

55

Ber. x 0,8 H <sub>2</sub> O:	C	65,31	H	6,74	N	11,42
Gef.:		65,31		6,68		11,43

(157) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-2-dimethylaminoethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

(158) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-1-carboxymethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(159) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[3,4-bis-carboxymethoxy-phenyl]-imidazolidin-2-on

(160) 3-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

(161) 1-(4-Amino-cyclohexyl)-3-[4-(3-carboxy-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

5 (162) 1-(4-Amino-cyclohexyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(163) 1-(4'-Aminomethyl-4-biphenylyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on

(164) 1-(4-Aminomethyl-3-fluor-phenyl)-3-[4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(165) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on

(166) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 (167) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-1-carboxymethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(168) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-2-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

(169) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Man verwendet halbkonzentrierte Salzsäure bei Raumtemperatur. Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Reversed Phase Platte RP8; Eisessig/Wasser = 4:6)

15 (170) 1-[4-(1-Amino-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(171) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on

(172) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-3-[4-(dimethylamino-methyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(173) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-3-[4-(methylamino-methyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(174) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-3-[4-(n-propylamino-methyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

20 (175) 2-(4-Aminomethyl-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

(176) 1-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(177) 1-[4-(1-Amino-cyclopentyl)-phenyl]-3-[4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(178) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-amino-2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Man verwendet Lithiumhydroxid

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8:4:1)

(179) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

(180) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-2-methoxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

(181) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-(4-carboxymethoxyphenyl)-imidazolidin-2-on

Man kocht das Hydrochlorid des Ethylesters mit Wasser.

30 Schmelzpunkt: über 350 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Reversed Phase Platte RP8; Eisessig/Wasser = 4:6)

(182) 1-[3-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: >250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

35

Ber. x 0,3 H <sub>2</sub> O:	C	66,95	H	6,63	N	11,71
Gef.:		66,64		6,65		11,82

40 (183) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-3-(1-methyl-4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on

(184) 1-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(185) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

(186) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-trifluormethyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

(187) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

45

### Beispiel 2

#### 1-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-3-methoxycarbonylmethyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

50 Zu 3,1 g 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-methoxycarbonylmethylimidazolidin-2-on gibt man 85 ml einer unter Eiskühlung gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol. Die entstandene Suspension wird mit Petrolether überschichtet und 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man engt zur Trockene ein und trocknet noch 15 Minuten bei 1 mbar nach. Der Rückstand wird in 80 ml absolutem Methanol suspendiert, mit 2,7 g Ammoniumcarbonat versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert vom

55 Niederschlag ab, engt die Mutterlauge ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0,2).

Ausbeute: 0,7 g (20 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 200 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0,2)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

5 (1) 1-(4'-Amidino-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Man arbeitet mit einem vierfachen Überschuß von Ammoniumchlorid, wobei man 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt.  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 5:1:0,2)

10 (2) 1-(4'-Amidino-4-biphenyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid  
 In der ersten Phase der Reaktion verwendet man ethanolische Salzsäure. Bei der Umsetzung mit Ammoniumcarbonat wird 4 Stunden auf 50 °C erwärmt. Zur Reinigung wird der Eindampfrückstand mit Wasser verrührt.  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Ber. x HCl x H <sub>2</sub> O: Gef.:	C	56,18 56,41	H	5,61 5,70	N	12,48 12,29	Cl	7,90 7,78
---	---	----------------	---	--------------	---	----------------	----	--------------

20 (3) 1-(4'-Amidino-4-biphenyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid  
 In der ersten Phase der Reaktion verwendet man ethanolische Salzsäure. Bei der Umsetzung mit Ammoniumcarbonat dient Ethanol als Lösungsmittel.  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0,2)

Ber. x 1,2 HCl x H <sub>2</sub> O: Gef.:	C	57,30 57,36	H	5,77 5,83	N	12,73 12,38	Cl	9,66 9,26
---	---	----------------	---	--------------	---	----------------	----	--------------

30 (4) 1-(4'-Amidino-4-biphenyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on-hydrochlorid  
 In der ersten Phase der Reaktion verwendet man ethanolische Salzsäure. Bei der Umsetzung mit Ammoniumcarbonat wird 4 Stunden auf 50 °C erwärmt. Zur Reinigung wird der Eindampfrückstand mit Wasser verrührt.  
 Schmelzpunkt: 212-215 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0,2)

Ber. x HCl: Gef.:	C	61,32 60,71	H	6,32 6,40	N	13,00 12,85	Cl	8,23 8,04
----------------------	---	----------------	---	--------------	---	----------------	----	--------------

45 (5) 1-(4'-Amidino-4-biphenyl)-3-methoxycarbonylmethyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0,2)  
 (6) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: ab 260 °C (Zers.)  
 Das Produkt erhält man auch durch Umsetzung von 1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on mit methanolischer Salzsäure.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Reversed Phase Platte RP8; 10%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)  
 (7) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on-hydrochlorid  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)  
 (8) 1-[2-(4'-Amidino-4-biphenyl)-ethyl]-3-methoxycarbonylmethyl-3H-benzimidazol-2-on  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 8:2)  
 (9) 1-(4'-Amidino-3'-fluor-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (10) 1-(4'-Amidino-3'-chlor-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(11) 1-(4'-Amidino-3-methoxy-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (12) 1-(4'-Amidino-3-brom-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (13) 1-(4'-Amidino-3-methylthio-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (14) 1-(4'-Amidino-3-methylsulfonyl-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 5 (15) 1-(4'-Amidino-2,3-dimethyl-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (16) 1-(4'-Amidino-3-nitro-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (17) 1-(4'-Amidino-3-amino-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 10 (18) 1-(3-Acetamino-4'-amidino-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (19) 1-(4'-Amidino-3-benzoylamino-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (20) 2-(4'-Amidino-4-biphenyl)-5-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: 243-245 °C  
 15 R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 (21) 1-[4-(4-Amidino-phenyl)-cyclohexyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid  
 (22) 1-[4-(4-Amidino-phenyl)-cyclohexyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (23) 1-[1-(4-Amidino-phenyl)-4-piperidinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (24) 1-[4-(5-Amidino-2-pyridyl)-phenyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 20 (25) 1-[4-(5-Amidino-2-pyrazinyl)-phenyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (26) 1-[4-(5-Amidino-2-pyrimidinyl)-phenyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (27) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: 303-305 °C (Zers., sintert ab 240 °C)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8:2:0,1)  
 25 (28) 1-[2-(4-Amidino-phenyl)-5-pyrimidinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (29) 1-[2-(4'-Amidino-4-biphenyl)-ethyl]-3-methoxycarbonylmethyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (30) 1-(4-Amidino-3-fluor-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (31) 1-(4-Amidino-3-chlor-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (32) 1-(4-Amidino-2-methylthio-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 30 (33) 1-(4-Amidino-2-methylsulfonyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (34) 1-(4-Amidino-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: 143-146 °C  
 35 R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 (35) 1-(4-Amidino-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (36) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-fluor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (37) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-chlor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 40 (38) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-methoxy-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (39) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (40) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 45 (41) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylsulfonyl-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (42) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[5-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-pyridyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (43) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 50 R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 (44) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 (45) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethylthio-phenyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: ab 197 °C (Zers.)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 55 (46) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethylsulfonyl-phenyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Schmelzpunkt: ab 249 °C (Zers.)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 8:2)  
 (47) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(3-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydro-

chlorid

Schmelzpunkt: 228-236 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

(48) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-imidazolidin-2-on

5 Schmelzpunkt: 226-228 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(49) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(50) 1-(5-Amidino-2-pyridyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(51) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-thion-hydrochlorid

10 (52) 1-(4-Amidino-phenyl)-2-imino-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-hydrochlorid

(53) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

Schmelzpunkt: über 260 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

15

Ber.:	C	57,62	H	5,08	N	13,44	Cl	8,50
Gef.:		56,94		5,03		13,33		8,99

(54) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

20

(55) 1-(4-Amidino-phenyl)-4,4-dimethyl-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,5-dion-hydrochlorid

(56) 3-(4-Amidino-phenyl)-4,4-dimethyl-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,5-dion-hydrochlorid

25

(57) 2-(4-Amidino-phenyl)-5-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 245-248 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(58) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

30

Schmelzpunkt: 240 °C (Zers., sintert ab 208 °C)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 5:1)

(59) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-methylimino-imidazolidin-hydrochlorid

(60) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-phenylimino-imidazolidin-hydrochlorid

35

(61) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-(3-pyridyl-imino)-imidazolidin-hydrochlorid

(62) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(63) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

40

(64) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-phenyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(65) 1-[4-(4-Amidino-phenyl)-carbonylmethyl]-3-(3-methoxycarbonyl-propyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(66) 1-[2-(4-Amidino-phenyl)-ethyl]-3-(3-methoxycarbonyl-propyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(67) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-5-on-hydrochlorid

(68) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-5-on-hydrochlorid

45

(69) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-5-on-hydrochlorid

(70) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-5-on-hydrochlorid

(71) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-methoxycarbonyl-butyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

50

R<sub>f</sub>-Wert: 0,72 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 2:1)

(72) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-methoxycarbonylthio-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(73) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-methoxycarbonylmethylsulfonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(74) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-methoxycarbonyloxy-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(75) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-methoxycarbonylmethylaminoethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid-acetat

Schmelzpunkt: 197 °C (Zers., sintert ab 172 °C)

55

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8:2:0,1 bei zweimaliger Entwicklung)

(76) 1-[2-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-ethyl]-3-(4-amidino-phenyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(77) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[2-(N-benzoyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-ethyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(78) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-oxo-1H-4-pyridyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

5 (79) 1-(4'-Amidino-3-methansulfonylamino-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(80) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(81) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 242-246 °C (Zers.)

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 4:1)

(82) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(83) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(84) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

15 (85) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(86) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(87) 4-(4-Amidino-phenyl)-3,5-dimethyl-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

20 (88) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(89) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-3,5-dimethyl-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(90) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

25 (91) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-5-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(92) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(93) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(94) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

30 (95) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(96) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(97) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

35 (98) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(99) 1-(4-Amidino-phenyl)-3,5-dimethyl-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

(100) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

40 (101) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(102) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-3-methyl-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(103) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion-hydrochlorid

(104) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 278-282 °C (Zers.)

45 R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 4:1)

(105) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-3-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 258-260 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 4:1)

(106) 4-(4'-Amidino-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-3-phenyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

50 Schmelzpunkt: 250-253 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 4:1)

(107) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(3-methoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(108) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-piperidinyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(109) 2-(4-Amidino-4'-biphenyl)-4-(2-methoxycarbonylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

55 (110) 2-(4-Amidino-4'-biphenyl)-4-(2-methoxycarbonylethyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

(111) 4-(4-Amidino-4'-biphenyl)-2-(2-methoxycarbonylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

(112) 4-(4-Amidino-4'-biphenyl)-2-(2-methoxycarbonylethyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

(113) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(4-methylamidino-phenyl)-imidazolidin-2-on

Der Iminoester wird in absolutem Methanol aufgenommen und mit einem 20-fachen Überschuß einer methanolischen Methylaminlösung umgesetzt

(114) 1-(4-n-Butylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
Herstellung analog (113) mit n-Butylamin

(115) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 248 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(116) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on-dihydrochlorid  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

(117) 4-(4-Amidino-phenyl)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 273-275 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(118) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 272-274 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(119) 2-(4-Amidino-phenyl)-5-ethyl-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,36 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x HCl:	C	58,67	H	5,63	N	16,29	Cl	8,25
Gef.:		58,01		5,65		16,26		9,14

(120) 3-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on-hydrochlorid  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 8:2)

(121) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Cyan-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on, wobei der intermediär gebildete Iminoester durch Umsetzung mit ethanolischer Salzsäure erhalten wird.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(122) 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid-hydrat

Schmelzpunkt: 95-100 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(123) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 275-277 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(124) 4-(Amidino-phenyl)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 289-291 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(125) 1-[1-(4-Amidino-phenyl)-4-piperidiny]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: über 275 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(126) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 253-264 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(127) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-dibenzylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

(128) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-dihydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 16:4:1)

(129) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

(130) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-1-methoxycarbonylmethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(131) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(3,4-bis-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 (132) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on  
 (133) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-2-methylpropyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (134) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-phosphono-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 5 (135) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-[2-(O-methyl-phosphono)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (136) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 Schmelzpunkt:  
 (137) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-hydroxy-2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 (138) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxy-2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 10 (139) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-2-methylpropyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (140) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-phosphono-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (141) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-[2-(O-methyl-phosphono)-ethyl]-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (142) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-trifluormethyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 15 (143) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 (144) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-[2-(5-tetrazolyl)-ethyl]-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel 3

20 1-(4'-Amidino-3-methylsulfinyl-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

Herstellung aus 1-(4'-Amidino-3-methylthio-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on durch Oxidation mit Brom in Eisessig in Gegenwart von Natriumacetat bei Raumtemperatur.

25 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4-Amidino-2-methylsulfinyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (2) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylsulfinyl-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (3) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-methoxycarbonylmethysulfinylethyl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 4

1-(4-Cyano-phenyl)-3-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-imidazolidin-2-on

35 8,1 g 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-3H-imidazol-2-on werden in 750 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 2 g 10%iger Palladiumkohle 2,5 Stunden bei 50 °C mit Wasserstoff von 5 bar behandelt. Man filtriert vom Katalysator ab, engt auf etwa 100 ml ein, fügt 100 ml tert.Butylmethylether zu, kühlt im Eis-Acetonbad ab und wäscht den gebildeten Niederschlag nach dem Abfiltrieren mit tert.Butylmethylether.

40 Ausbeute: 6,4 g (79 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 194-197 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenechlorid/Essigester/Cyclohexan = 3:1:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

45 (1) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (2) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-imidazolidin-2-on  
 (3) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-imidazolidin-2-on  
 (4) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 50 (5) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-imidazolidin-2-on  
 (6) 1-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-imidazolidin-2-on  
 (7) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (8) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-imidazolidin-2-on  
 (9) 4-(4'-Amidino-4-biphenylyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-phenyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 55 Man geht vom Hydrochlorid der freien Säure aus und reduziert in Methanol bei Raumtemperatur.  
 Schmelzpunkt: 225-235 (Zers.)  
 (10) 1-[4-(4-Amidino-phenyl)-cyclohexyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (11) 1-[1-(4-Amidino-phenyl)-4-piperidinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man verwendet verdünnte methanolische Salzsäure und arbeitet bei Raumtemperatur.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Reversed Phase Platte; Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(12) 1-[4-Cyano-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 160-162 °C,

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(13) 4-[4'-Amidino-4-biphenylyl]-1-(2-carboxy-ethyl)-3-phenyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man arbeitet in Ethanol bei Raumtemperatur.

Schmelzpunkt: 236-240 °C

(14) 4-[4'-Amidino-4-biphenylyl]-1-(2-carboxy-ethyl)-3-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

10 Man arbeitet in Ethanol bei Raumtemperatur.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(15) 4-[4'-Amidino-4-biphenylyl]-1-(2-carboxy-ethyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man arbeitet in Ethanol bei Raumtemperatur.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

15 (16) 4-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man arbeitet in Dioxan/Wasser = 1:1).

Schmelzpunkt: 208-210 °C

(17) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-amino-2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

20 Man arbeitet in Methanol bei Raumtemperatur.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8:4:1)

(18) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-amino-2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 295 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8:4:1)

25

### Beispiel 5

#### 1-(4-Ethoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

30 Zu einer Mischung aus 0,3 g 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid, 0,07 ml Chlorameisensäure-ethylester und 40 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 10 ml 0,2N.Natronlauge unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach 0,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Methylenchloridphase abgetrennt und zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 0,29 g (90 % der Theorie),

35 R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Ber.:	C	63,99	H	5,82	N	12,44
Gef.:		64,11		5,98		12,35

40

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

45 Schmelzpunkt: über 260 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(2) 1-(4-Benzoyloxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(3) 1-(4-Isopropylloxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(4) 1-(4-Isobutyloxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

50 (5) 1-(4-Ethoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(6) 4-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: 296-298 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

(7) 4-[4-(2-Isopropylloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-(4-methoxycarbonylamidino-phenyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: 175-188 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(8) 1-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: über 260 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 95:5)

Ber.:	C	62,55	H	5,25	N	13,26
Gef.:		62,24		5,33		13,45

(9) 1-(4-Ethoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 335 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 15:1)

(10) 2-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: 211-213 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 15:1)

(11) 2-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: über 340 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 15:1)

(12) 1-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(13) 1-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion

Schmelzpunkt: 250 °C (Zers., sintert ab 198 °C)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigester)

Ber.:	C	60,27	H	5,06	N	12,78
Gef.:		60,18		5,12		12,82

(14) 1-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 212-213 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

(15) 1-(4-Ethoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 198-199 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

(16) 2-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-5-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Schmelzpunkt: über 275 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 100:3)

(17) 2-(4-Ethoxycarbonylamidino-phenyl)-5-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Schmelzpunkt: über 275 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 100:3)

(18) 4-[4-(2-Isobutyloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-(4-methoxycarbonylamidino-phenyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Schmelzpunkt: 200-201 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 95:5)

Ber.:	C	62,62	H	6,09	N	14,60
Gef.:		62,77		6,20		14,88

#### Beispiel 6

1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-butyloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Herstellung aus 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydro-

chlorid durch dreitägiges Rühren bei Raumtemperatur mit gesättigter butanolischer Salzsäure.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

5 (1) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-[2-(2-phenyl-ethyloxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Beispiel 7

1-(1-Amidino-4-piperidinyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 Herstellung aus 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on und S-Ethylisothioharnstoff-hydrobromid durch vierstündiges Erwärmen auf 100 °C in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumcarbonat.

Beispiel 8

1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

20 2 g 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on werden in einer Mischung aus 40 ml Methanol und 4 ml methanolischer Salzsäure in Gegenwart von 0,5 g 10%iger Palladiumkohle mit Wasserstoff von 5 bar 2,5 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Man versetzt mit 200 ml Methanol und 50 ml Wasser und filtriert heiß. Das Produkt kristallisiert beim Abkühlen aus.

Ausbeute: 1,38 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 250 °C

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x HCl:	C	58,24	H	5,66	N	10,72	Cl	9,05
Gef.:		58,04		5,65		10,92		9,57

30

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

35 (1) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 272-274 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. Ammoniak = 2:5:2:1)

(2) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: über 250 °C

40 R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. Ammoniak = 4:10:4:1)

Ber. x HCl:	C	61,61	H	6,20	N	10,78	Cl	9,09
Gef.:		61,30		6,29		10,88		9,12

45

(3) 1-[4-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(4-aminomethyl-phenyl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 16:4:1)

(4) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

50 Man arbeitet bei 40 °C

Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. Ammoniak = 4:10:4:1)

(5) 1-(4-Aminomethyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: über 275 °C

55 R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(6) 3-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

(7) 1-(4'-Aminomethyl-4-biphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

(8) 1-(4-Aminomethyl-3-fluor-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(9) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (10) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-1-methoxycarbonylmethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (11) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 5 (12) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 Schmelzpunkt: über 200 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed Phase Platte RP8; Eisessig/Wasser = 1:1)  
 (13) 1-[4-(1-Amino-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (14) 2-(4-Aminomethyl-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
 10 (15) 1-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 (16) 1-[3-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 Man geht aus von 1-(3-Cyanomethyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 und reduziert in einem Gemisch aus 50 ml Dioxan, 10 ml Methanol und 1 ml methanolischer Salzsäure.  
 Schmelzpunkt: über 260 °C  
 15 R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)  
 (17) 1-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Beispiel 9

20 1-[2-(4-Amidino-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-3-(3-methoxycarbonyl-propyl)-imidazolidin-2-on

Herstellung durch Reduktion von 1-[(4-Amidino-phenyl)-carbonylmethyl]-3-(3-methoxycarbonyl-propyl)-imidazolidin-2-onhydrochlorid mit Natriumborhydrid in Methanol bei 0-5 °C.

Beispiel 10

1-(3-Guanidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Herstellung aus 1-(3-Amino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid durch dreistündiges Rückflußkochen mit Cyanamid in Dioxan.

Beispiel 11

1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

35 2 g 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(4'-cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on werden in 150 ml Methanol suspen- diert, mit 6 ml konzentrierter methanolischer Salzsäure versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Essigester = 9:1) gereinigt.

40 Ausbeute: 0,5 g (23 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 150-155 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenechlorid/Essigester = 9:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

45 (1) 1-(4'-Cyano-3'-fluor-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonylethyl)-imidazolidin-2-on  
 (2) 1-(3'-Chlor-4'-cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (3) 1-(4'-Cyano-3-methoxy-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (4) 1-(4'-Cyano-3-methylthio-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 50 (5) 1-(4'-Cyano-2,3-dimethyl-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (6) 1-[4-(5-Cyano-2-pyridyl)-phenyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (7) 1-[4-(5-Cyano-2-pyrazinyl)-phenyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (8) 1-[4-(5-Cyano-2-pyrimidinyl)-phenyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (9) 1-[6-(4-Cyano-phenyl)-3-pyridazinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 55 (10) 1-[2-(4-Cyano-phenyl)-5-pyrimidinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on  
 (11) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-isopropoxy carbonylethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Man verwendet isopropanolische Salzsäure

Schmelzpunkt: 255-257 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,33 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(12) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-isobutyloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

5 Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Reversed Phase Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

10

Ber. x HCl:	C	60,32	H	6,16	N	15,29	Cl	7,74
Gef.:		60,19	H	6,28	N	15,37	Cl	7,78

(13) 2-(4-Amidino-phenyl)-5-ethyl-4-[4-(2-isopropoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on  
Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Reversed Phase Platte, RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

15 (14) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-isopropoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on  
Schmelzpunkt: 246-249 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Reversed Phase Platte, RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(15) 4-(4-Amidino-phenyl)-2-[4-(2-isopropoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

20 (16) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-isopropoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(17) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-isopropoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: über 250 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Reversed Phase Platte, RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(18) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-isopropoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion

Schmelzpunkt: über 250 °C

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Reversed Phase Platte, RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

### Beispiel 12

#### 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(4'-cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on

30

3,4 g 1-(3-Buten-1-yl)-3-(4'-cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on werden in einer Mischung aus 20 ml Methylenechlorid und 20 ml Acetonitril gelöst und 25 mg Rutheniumtrichloridtrihydrat zugesetzt. Man fügt eine Mischung aus 16 g Natriummeterjodat und 65 ml Wasser hinzu und röhrt 2,5 Stunden. Danach versetzt man mit 100 ml Methylenchlorid und 20 ml Wasser, trennt die Phasen und wäscht die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und der pulvrige Rückstand ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 2 g (56 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,12 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

40 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(4'-cyano-3'-fluor-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on
- (2) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(3'-chlor-4'-cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on
- (3) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(4'-cyano-3-methoxy-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on
- 45 (4) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(4'-cyano-3-methylthio-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on
- (5) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-(4'-cyano-2,3-dimethyl-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on
- (6) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-[4-(5-cyano-2-pyridyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on
- (7) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-[4-(5-cyano-2-pyrazinyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on
- (8) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-[4-(5-cyano-2-pyrimidinyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on
- 50 (9) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-[6-(4-cyano-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazolidin-2-on
- (10) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3-[2-(4-cyano-phenyl)-5-pyrimidinyl]-imidazolidin-2-on

### Beispiel 13

#### 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-methoxycarbonylmethyl-imidazolidin-2-on

55 4 g 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-imidazolidin-2-on werden bei 50 °C in 150 ml Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 0,73 g einer 95%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl versetzt. Man lässt auf

Raumtemperatur abkühlen; tropft anschließend eine Lösung von 1,7 ml Bromessigsäuremethylester in 15 ml Dimethylformamid zu und röhrt 64 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf 300 ml Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird säulenchromatographisch (Kieselgel; Methylenechlorid/Essigester = 9:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 3,2 g (63 % der Theorie),  
 $R_f$ -Wert: 0,54 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:2)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-methoxycarbonylmethyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on  
Schmelzpunkt: 145-150 °C  
 $R_f$ -Wert: 0,28 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:2)  
(2) 1-[2-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-ethyl]-3-methoxycarbonyl-methyl-3H-benzimidazol-2-on  
Als Base dient Kalium-tert.butylat. Das hierbei verwendete 4-Cyano-4'-(2-jodethyl)-biphenyl erhält man aus 4-(2-Bromethyl)-4'-cyano-biphenyl durch Umsetzen mit Natriumjodid in Aceton bei Raumtemperatur.  
 $R_f$ -Wert: 0,89 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:5)  
(3) 1-[2-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-ethyl]-3-methoxycarbonyl-methyl-imidazolidin-2-on  
(4) 2-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-5-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid  
Man arbeitet in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat und 1-Brom-2-chlor-ethan als Alkylierungsmittel  
Schmelzpunkt: 183-185 °C  
(5) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-imidazolidin-2-on  
 $R_f$ -Wert: 0,62 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:3)  
(6) 3-(4-Cyano-phenyl)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on  
 $R_f$ -Wert: 0,78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25 Beispiel 14

1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on

30 1,9 g N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(3-methansulfonyloxy-propyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst, bei Raumtemperatur mit 0,18 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur geröhrt. Man versetzt mit 20 ml Wasser und reinigt den ausgefallenen Niederschlag säulenchromatographisch (Kieselgel; Essigester). Ausbeute: 1,0 g (64 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 137-138 °C  
 $R_f$ -Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:5)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

40 (1) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 160-162 °C  
 $R_f$ -Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)  
(2) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on  
Schmelzpunkt: 149-152 °C  
45  $R_f$ -Wert: 0,25 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)  
(3) 1-(4-Cyano-3-fluor-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(4) 1-(3-Chlor-4-cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(5) 1-(4-Cyano-2-methylthio-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(6) 1-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
50 (7) 1-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(8) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[2-fluor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(9) 1-[2-Chlor-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(4-cyano-phenyl)-imidazolidin-2-on  
(10) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[2-methoxy-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(11) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-phenyl]-imidazolidin-2-on  
55 (12) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylthio-phenyl]-imidazolidin-2-on  
(13) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[5-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-pyridyl]-imidazolidin-2-on  
(14) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on  
(15) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on

(16) 1-(4-tert.Butyloxycarbonylmethylthio-phenyl)-3-(4-cyano-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 Schmelzpunkt: 169-171 °C

(17) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(3-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 Man setzt Natriumjodid zu und verwendet Kalium-tert.butylat als Base.

5 Schmelzpunkt: 177-179 °C

(18) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[2-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-imidazolidin-2-on

(19) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(20) 1-(5-Cyano-2-pyridyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(21) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(3-methoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 (22) 1-(4-Cyanomethyl-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-imidazolidin-2-on  
 Man setzt das Iodid ein [R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:7)], das aus dem entsprechenden Mesylat gewonnen wird.  
 Schmelzpunkt: 157-160 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:6)

15 Beispiel 15

1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on

20 Eine Mischung aus 2,8 g N-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff, 2,8 ml 2n Salzsäure und 28 ml Ethanol wird 45 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Ethanol von 0 °C gewaschen.  
 Ausbeute: 1,4 g (63 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 140-142 °C

25 R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

30 (1) 1-[4-(4-Cyano-phenyl)-cyclohexyl]-3-(2-ethoxycarbonylethyl)-3H-imidazol-2-on  
 (2) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 Man arbeitet mit methanolischer Salzsäure.  
 Schmelzpunkt: 153-155 °C

(3) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-ethyl]-3H-imidazol-2-on  
 Schmelzpunkt: 181-183 °C

35 (4) 1-[1-(4-Cyano-phenyl)-4-piperidiny]-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on  
 Schmelzpunkt: 153-155 °C

(5) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 Schmelzpunkt: 210-212 °C  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,76 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9:1)

40 (6) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-dibenzylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)  
 (7) 1-[4-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-(4-cyano-phenyl)-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,82 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 16:4:1)

45 Beispiel 16

1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2,4-dion

50 5 g N-(tert.Butyloxycarbonyl-methyl)-N-(4'-cyano-4-biphenylyl)-N'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-harnstoff werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst, mit 30 ml Trifluoressigsäure versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein, digeriert mit Wasser und kristallisiert den Niederschlag aus tert.Butyl-methylether/Essigester = 1:1,3 um.  
 Ausbeute: 2,9 g (55 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 177-178 °C

55 R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 7:1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on

Beispiel 17

$R = \text{2-alkyl-4-aminobutyl}$   
mit  $B = \text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$   $d = 0,3$

5 1-(3-Brom-4'-cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

Herstellung durch Umsetzung von 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on mit Brom in Eisessig bei Raumtemperatur.

10 Beispiel 181-(4-Amidino-phenyl)-3-(methoxycarbonylmethylsulfonyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

15 2,1 g 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(methoxycarbonylmethylthio-phenyl)-imidazolidin-2-on werden in 10 ml Ameisensäure suspendiert, mit 1,3 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Niederschlag ab (siehe Beispiel (2)), zerstört überschüssiges Peroxid durch Zugabe von Natriumbisulfitlösung und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Kochen mit einer Mischung aus 100 ml Methylenchlorid und 60 ml Methanol extrahiert. Die erhaltene Lösung wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; 20 Methylenchlorid/Methanol = 9:1). Das Produkt enthält neben 1 Mol Wasser noch 0,5 Mol Salzsäure und 1 Mol Ameisensäure.

Ausbeute: 0,25 g (10 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 8:2)

25 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-methylsulfonyl-phenyl]-imidazolidin-2-on

(2) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethylsulfonyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

(Entsteht als Nebenprodukt bei Beispiel 18)

30 Schmelzpunkt: 246-249 °C

(3) 1-(4-Cyano-2-methylsulfonyl-phenyl)-3-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-imidazolidin-2-on

(4) 1-(4'-Cyano-3-methylsulfonyl-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

(5) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylmethylsulfonyl-phenyl)-imidazolidin-2-on

Man arbeitet in Eisessig bei 10 °C mit äquimolaren Mengen Wasserstoffperoxid

35 Schmelzpunkt: ab 215 °C (Zers.)

$R_f$ -Wert: 0,48 (Reversed Phase Platte RP8, Methanol/10%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 1940 1-(4'-Cyano-3-nitro-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

Herstellung durch Umsetzung von 1-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on mit rauchender Salpetersäure bei 0 °C.

45 Beispiel 201-(3-Amino-4'-cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

Herstellung durch Reduktion von 1-(4'-Cyano-3-nitro-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on mit Wasserstoff von 3 bar Druck in Gegenwart von 5%iger Palladiumkohle in Essigester 50 bei Raumtemperatur.

Beispiel 211-(3-Acetamino-4'-cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

55

Herstellung aus 1-(3-Amino-4'-cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on und Acetylchlorid in Methylenchlorid bei Raumtemperatur unter Verwendung von Ethyl-diisopropylamin.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-(3-Benzoylamino-4'-cyano-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on
- (2) 1-(4'-Cyano-3-methansulfonylamino-4-biphenylyl)-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

5

Beispiel 22

1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-phosphono-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 Herstellung aus einer Mischung von 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-[2-(dimethoxy-phosphoryl)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on, Natriumiodid und Trimethylchlorsilan in Acetonitril durch Röhren bei 40 °C.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

15 (1) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-[2-(0-methyl-phosphono)-ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on  
Man verwendet Natriumiodid alleine und arbeitet in Methylethylketon unter Rückfluß.

Beispiel 23

1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-thion

Herstellung durch Erhitzen von 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on mit 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphoran-2,4-disulfid in Xylool.

25 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-thion
- (2) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-thion

30 Beispiel 24

4-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-3H-imidazol-2-on

Eine Mischung aus 8,4 g 4-Cyano-4'-(2-methoxycarbonylethyl)-aminomethyl-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid, 2,8 ml Methylisocyanat und 50 ml Pyridin wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend in eine Mischung aus Eis und Salzsäure eingerührt. Man extrahiert mit Essigester, dampft die organische Phase ein und verreibt den Rückstand bis zur Kristallisation mit einer 1:1-Mischung aus Essigester und Ether. Ausbeute: 2,1 g (35 % der Theorie).  
Schmelzpunkt: 128-130 °C

40

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on  
Man setzt Trimethylsilylisocyanat ein.
- (2) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-on
- (3) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-thion  
Man setzt Methylisothiocyanat ein.
- (4) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion  
Man setzt Phenylisothiocyanat ein.
- (5) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3H-imidazol-2-on
- (6) 4-(4-Cyano-phenyl)-3,5-dimethyl-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on
- (7) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on
- (8) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on
- (9) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-on
- (10) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-on
- (11) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-thion
- (12) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion
- (13) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

(14) 1-(4-Cyano-phenyl)-3,5-dimethyl-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on

(15) 1-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-3H-imidazol-2-on

(16) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on

Man verwendet Kaliumisocyanat und Wasser als Lösungsmittel.

5 Schmelzpunkt: 235-240 °C

(17) 4-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-methyl-3H-imidazol-2-on

Hergestellt aus dem in situ nach Beispiel IV, ohne Zusatz von Hilfsbase hergestellten 4-[(4-Cyano-phenacyl)-amino]-zimtsäure-methylester

Schmelzpunkt: 140-144 °C

10 (18) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 103-107 °C

(19) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-thion

(20) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-3H-imidazol-2-thion

(21) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-phenyl-3H-imidazol-2-thion

15 (22) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-5-methyl-3H-imidazol-2-on

(23) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-3,5-dimethyl-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazol-2-on

(24) 4-(4'-Cyano-4-biphenyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-5-methyl-3-phenyl-3H-imidazol-2-on

### Beispiel 25

20 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on

Eine Mischung aus 2,25 g 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on, 2,25 g 4-Iodbenzonitril, 0,29 g Tris-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-amin, 2,46 g Kaliumcarbonat, 0,2 g Kupfer(I)chlorid, 0,2

25 g Kupfer(I)iodid und 60 ml Xylol wird unter Stickstoff 4 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Man lässt auf 50 °C abkühlen, gibt 150 ml Essigester zu, filtriert den Niederschlag heiß ab und wäscht mit heißem Essigester nach. Die Essigesterphasen werden zur Trockene eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,7 g (54 % der Theorie),

30 R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

35 (1) 2-(4-Cyano-phenyl)-5-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Man verwendet 4-Fluor-benzonitril und Natriumhydrid in N-Methylpyrrolidon ohne Kupfersalze.

Schmelzpunkt: 160-162 °C

### Beispiel 26

40 3-(4-Cyano-phenyl)-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

3 g N-(4-Cyano-phenyl)-N'-(2-hydroxy-propyl)-N'-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-harnstoff werden in einer Mischung aus 40 ml Methylenchlorid und 20 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nacheinander mit 0,64

45 ml Pyridin, 0,61 ml Trifluoressigsäure und 4,9 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man röhrt 4,5 Stunden bei Raumtemperatur, gibt weitere 5 ml Trifluoressigsäure zu und erwärmt eine Stunde auf 50 °C. Man lässt 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen, verdünnt mit 150 ml Methylenchlorid und wäscht mehrmals mit Wasser. Die Methylenchloridphase wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatogra-

50 phisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Cyclohexan/Essigester = 2:1:1). Ausbeute: 0,8 g (28 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Cyclohexan/Essigester = 3:1:1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

55 (1) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 168-170 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Cyclohexan/Essigester = 2:1:1)

Beispiel 274-(4-Cyano-phenyl)-2-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

5 1,75 g N-Acetylarnino-N-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-N'-(4-cyano-phenyl)-harnstoff werden 1,5 Stunden auf 180 °C erhitzt. Man verreibt mit 8 ml Ethanol und filtriert das ausgefallene Produkt ab.  
Ausbeute: 0,66 g (40 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 170-172 °C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,91 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 2:1)

10 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-(4-Cyano-phenyl)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on  
Schmelzpunkt: 213-215 °C

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9:1)  
(2) 2-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9:1)

(3) 2-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on  
Schmelzpunkt: 163-164 °C

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9:1)  
(4) 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion  
Schmelzpunkt: 188-190 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:6)  
(5) 2-(4-Cyano-phenyl)-4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-ethyl-4H-1,2,4-triazol-4-on

25 Man kocht in XyloL unter Rückfluß in Gegenwart von Toluolsulfonsäure  
Schmelzpunkt: 159-161 °C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9:1)

Beispiel 28

30 1-[6-(4-Cyano-phenyl)-3-pyridazinyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-imidazolidin-2-on

2,2 g 1-[6-(4-Cyano-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazolidin-2-on werden in 160 ml Dimethylformamid mit 0,33 g einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt 2 ml Acrylsäuremethylester zu und röhrt weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Mischung aus 300 ml Wasser und 8 ml 1N Salzsäure gegossen, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Methanol aufgekocht und nach dem Abkühlen wieder abfiltriert.  
Ausbeute: 1,8 g (60 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1 nach zweimaliger Entwicklung)

40 Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-(4'-Cyano-4-biphenylyl)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

Beispiel 291-(2-tert.Butoxycarbonylmethylamino-ethyl)-3-(4-cyano-phenyl)-imidazolidin-2-on

50 Eine Lösung von 4,6 g 1-(4-Cyano-phenyl)-3-(2-methansulfonyloxy-ethyl)-imidazolidin-2-on in 75 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2,1 g Kaliumkarbonat und anschließend tropfenweise mit 2,1 ml Glycin-tert.butylester versetzt. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur und 30 Stunden bei 60 °C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in einer Mischung aus 150 ml Eiswasser und 100 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen extrahiert man nochmals mit Methylenchlorid und dampft schließlich die vereinigten organischen Phasen ein. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Essigester/Methanol/konz.Ammoniak = 9,5:0,5:0,1).  
Ausbeute: 1,4 g (27 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 104-106 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 30

5

1-[2-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)-ethyl]-3-(4-amidino-phenyl)-imidazolidin-2-on

Eine unter Eiskühlung hergestellte Mischung aus 0,3 g 1-(4-Amidino-phenyl)-3-(2-carboxymethylamino-ethyl)-imidazolidin-2-on, 20 ml Wasser und 2,35 ml Acetanhydrid lässt man unter Röhren auf Raumtemperatur kommen und röhrt 30 Minuten nach. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Methanol/Eisessig/Wasser = 6:1:1)

10

Ausbeute: 0,2 g (57 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 302-304 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methanol/2N wäßriges Ammoniak = 4:1)

15

Beispiel 31

1-[4-(1-Amino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

20 0,5 g 1-[4-(1-Hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on werden in einer Mischung aus 50 ml Methanol und 1 ml methanolischer Salzsäure in Gegenwart von 100 mg 10%iger Palladium/Kohle 3,5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff von 5 bar behandelt. Man dampft ein und nimmt mit einer Mischung aus 20 ml Methylenchlorid, 15 ml Methanol, 20 ml Wasser und 0,1 ml 6N Salzsäure auf. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und auf etwa ein Drittel des Volumens eingeengt, wobei das Produkt auskristallisiert.

25

Ausbeute: 0,28 g (53 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 264-266 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,51 (Reversed Phase Platte RP8, Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

30

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(1-Amino-5-indanyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 223-226 °C (sintert ab 208 °C)

(2) 1-(1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naphthyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

35

Beispiel 32

1-(4-Amino-cyclohexyl)-3-[4-(3-methoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

40

Herstellung aus 1-(4-Aminocarbonyl-cyclohexyl)-3-[4-(3-methoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on durch Behandeln mit [Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol in Acetonitril/Wasser bei Raumtemperatur.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

45

(1) 1-(4-Amino-cyclohexyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

(2) 1-[4-(2-Amino-2-propyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Beispiel 33

50

1-[4-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on

Herstellung durch Behandeln von 1-(1-Benzyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-3-[4-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on mit Wasserstoff von 3 bar in Gegenwart von 5%iger Palladium-kohle in Methanol.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4-Amino-cyclohexyl)-3-[4-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (2) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-[4-(methylaminomethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (3) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-[4-(n-propylamino-methyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

5 Beispiel 34

1-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

10 Herstellung aus 1-[4-(1-tert.Butyloxycarbonylamino-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on durch zweistündiges Röhren in einem 1:1-Gemisch aus Methylenechlorid und Trifluoressigsäure.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

15 (1) 1-[4-(1-Amino-cyclopentyl)-phenyl]-3-[4-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

Beispiel 35

1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-[4-(methylamino-methyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

20 Herstellung aus 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on durch Alkylierung mit Methyljodid in Dimethylsulfoxid.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

25 (1) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-3-[4-(n-propylamino-methyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on  
 (2) 1-[4-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl]-3-(1-methyl-4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 36

1-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

30 3,0 g 1-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on und 1,3 g Kupfer(I)cyanid werden in 10 ml Dimethylformamid 10 Stunden bei einer Badtemperatur von 175°C erhitzt.  
 Das Dimethylformamid wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Chloroform digeriert und abfiltriert.  
 Die Chloroformlösung wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 100:2).  
 Ausbeute: 1,4 g (54 % der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 151-153°C

40 Beispiel 37

1-[4-(Dimethylamino-methyl)-phenyl]-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on

45 Herstellung aus 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on durch Behandeln mit Formaldehyd und Natriumcyanborhydrid.

Beispiel 38

50 Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1,0 ml

5

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

10 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 39

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

15

Zusammensetzung:

20	Wirkstoff	35,0 mg
	Mannitol	100,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 ml

25 Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 40

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

35

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	215,0 mg

45

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten geprägt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkirbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 41

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

55

Zusammensetzung:

5

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

## 10 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

15

Beispiel 42Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

## 20 Zusammensetzung:

25

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>160,0 mg</u>

30

## Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

35

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 43Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung:

45

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>430,0 mg</u>

50

## Herstellung:

55

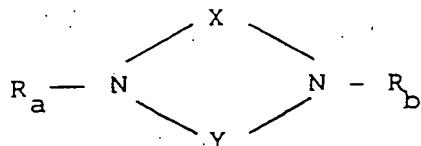
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

## Patentansprüche

## 1. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

5



(I)

10

in der

15 X eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppe substituierte Carbiminogruppe, eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

20 Y eine gegebenenfalls durch R\_c oder R\_d oder R\_e und R\_f substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, in denen jedes Kohlenstoffatom durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder 25 Alkylcarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und zusätzlich eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder eine gegebenenfalls durch R\_c oder R\_d oder R\_e und R\_f substituierte 1,2-Cycloalkylen gruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

25 eine 1,2-Cycloalkylen gruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine 1,2-Phenylengruppe, in der eine oder zwei Methingruppen durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und die im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Carboxy-, Nitro-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>-Gruppe; wobei 30 die Reste R<sub>1</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeuten, oder durch eine durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine oder zwei -CH=CH- Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können,

35

eine gegebenenfalls durch R\_c oder R\_d substituierte -CO-NH-, -NH-CO-, -CH=N- oder -N=CH-Gruppe,

einer der Reste R\_a bis R\_d eine Gruppe der Formel

40

A - B - C -, in der

A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Aralkoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Cyanogruppe, eine Cyanoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, falls A an ein Stickstoffatom der Reste B oder C gebunden ist, das nicht Teil einer Lactamgruppe ist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

50

B eine Bindung,

eine Alkylen- oder Alkenylengruppe,

55

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonyl-

gruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest C gebunden sein kann, sofern dieser nicht mit einem Heteroatom oder einer Carbonylgruppe an den Rest B anschließt,

10 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cyclopropylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

15 20 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

25 30 eine Biphenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-NR<sub>1</sub>- oder Alkylsulfonyl-NR<sub>1</sub>-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist, und

35 40 C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe substituierte Alkylen- oder Alkenylengruppe,

45 50 eine über die Carbonylgruppe mit dem Rest B verbundene Alkylencarbonylgruppe,

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

55 60 eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,

65 70 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest B gebunden sein kann, solange dieser nicht eine Bindung bedeutet oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest C anschließt,

75 80 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

85 90 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

95 100 ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

D eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylenlengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

5 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carboxyalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aralkoxycarbonylalkoxy-,  $(R_1)_2N$ -,  $(R_1)_2NCO$ -,  $(R_1)_2NSO_2$ - oder Nitrogruppen oder durch durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte  $R_1NH$ -Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH = N-Gruppen jeweils durch eine -CO-H $R_1$ -Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest  $R_1$  auch an den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist,

15 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

20 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

25 eine durch den Rest W unterbrochene Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-,  $R_1N$ -, (Alkylcarbonyl)N-, (Aralkylcarbonyl)N-, (Arylcarbonyl)N-, (Heteroarylcarbonyl)N-, (Alkylsulfonyl)N-, (Arylsulfonyl)N-, Aminocarbonyl- oder Carbonylaminogruppe darstellt,

30 E eine Bindung,

35 eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylenlengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Bis-(aralkyl)amino-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Aralkoxycarbonylalkylgruppe substituiert sein können,

40 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  $(R_1)_2N$ -,  $(R_1)_2NCO$ -,  $(R_1)_2NSO_2$ - oder Nitrogruppen oder durch durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte  $R_1NH$ -Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

45 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH = H-Gruppen jeweils durch eine -CO-N $R_1$ -Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest  $R_1$  auch an den Rest D gebunden sein kann,

50 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

55 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine über den Arylteil mit dem Rest D verknüpfte Alkylenarylengruppe oder

5 eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W wie eingangs definiert ist, und

10 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder Tetrazol-5-ylgruppe darstellen, wobei, sofern A eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzoylierte oder benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppen und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

15 20 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Perfluoralkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder auch, wenn der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> mit einem ungesättigten Kohlenstoffatom des Restes Y verbunden ist, eine Alkoxy-, Alkylsulfeny- oder (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe und

der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> zusammen mit einem benachbarten Rest R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> auch eine Bindung darstellen, bedeuten,

25 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

30 die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen-, Alkenylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie

35 unter dem vorstehend erwähnten Begriff "eine Arylgruppe" eine Phenylgruppe, die durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, (R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO-, Alkoxy carbonyl-, Alkyl carbonyl-, Alkylsulfeny-, Alkylsulfinyl-, Nitro-, (R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, Alkyl carbonyl-NR<sub>3</sub>-, Aralkyl carbonyl-NR<sub>3</sub>-, Aryl carbonyl-NR<sub>3</sub>-, Heteroaryl carbonyl-NR<sub>3</sub>-, Alkylsulfonyl-NR<sub>3</sub>-, Aralkylsulfonyl-NR<sub>3</sub>-, Arylsulfonyl-NR<sub>3</sub>- oder (R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-sulfonyl-Gruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, und

40 unter dem vorstehend erwähnten Begriff "eine Heteroarylgruppe" ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen durch eine -CO-NR<sub>3</sub>-Gruppe ersetzt sein können, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Hromatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können, zu verstehen ist.

## 2. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

50 X eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Cyano gruppe substituierte Carbiminogruppe, eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

55 Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylenengruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Alkyl carbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und zusätzlich eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte 1,2-Cyclohexylengruppe,

eine 1,2-Cyclohexenylengruppe oder eine 1,2-Phenylengruppe, in der eine oder zwei CH-Gruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und die im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom; durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Carboxy-, Nitro-,  $(R_1)_2N-$ ,  $(R_1)_2NCO-$  oder  $(R_1)_2NSO_2-$ -Gruppe, wobei die Reste  $R_1$  gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeuten, oder durch eine durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte  $R_1NH$ -Gruppe substituiert sein kann, und in der zusätzlich eine oder zwei -CH=CH-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können,

10 eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CO-NH-, -NH-CO-, -CH=N- oder -N=CH-Gruppe darstellen,

15 einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

20 A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aryloxy carbonyl- oder Aralkoxy carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Cyanogruppe, eine Cyanoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder auch, falls A an ein Stickstoffatom der Reste B oder C gebunden ist, das nicht Teil einer Lactamgruppe ist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

25 B eine Bindung,

30 eine Alkylen- oder Alkenylengruppe,

35 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  $(R_1)_2N-$ ,  $(R_1)_2NCO-$ ,  $(R_1)_2NSO_2-$  oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte  $R_1NH$ -Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

40 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest C gebunden sein kann, sofern dieser nicht mit einem Heteroatom oder einer Carbonylgruppe an den Rest B anschließt,

45 eine Cycloalkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen,

50 eine Cyclohexylengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden, durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

55 eine Biphenylengruppe und

C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylen- oder Alkenylengruppe,

60 eine über die Carbonylgruppe mit dem Rest B verbundene Alkylencarbonylgruppe,

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4

5 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10 eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,

15 10 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest B gebunden sein kann, solange dieser keine Bindung bedeutet oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest C anschließt,

20 15 eine Cyclohexylenlengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden, durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein und die Stickstoffatome nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein können,

25 20 ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

25 25 D eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

30 30 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carboxyalkoxy-, Alkoxy carbonylalkoxy-, Aralkoxycarbonylalkoxy-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>N-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NCO-, (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte R<sub>1</sub>NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

35 35 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an den Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist,

40 40 eine Cyclohexylenlengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden, durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

45 45 eine durch den Rest W unterbrochene Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, R<sub>1</sub>N-, (Alkylcarbonyl)N-, (Aralkylcarbonyl)N-, (Arylcarbonyl)N-, (Heteroarylcarbonyl)N-, (Alkylsulfonyl)N- oder (Arylsulfonyl)N-Gruppe darstellt und die mit einem Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs verknüpfte Alkylengruppe 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält,

50 50 E eine Bindung,

55 55 eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Bis-(aralkyl)amino-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl- oder Aralkoxycarbonylalkylgruppe substituiert sein können,

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  $(R_1)_2N$ -,  $(R_1)_2NCO$ -,  $(R_1)_2NSO_2$ - oder Nitrogruppen oder durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte  $R_1NH$ -Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein können, wobei zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an dem Rest R<sub>1</sub> auch an den Rest D gebunden sein kann,

eine Cyclohexylengruppe, in der eine oder zwei CH-Einheiten, die sich zueinander in 1,4-Stellung befinden, durch Stickstoffatome ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei der zu einem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine über den Arylrest mit dem Rest D verknüpfte Alkylenarylengruppe oder

eine über den Rest W' mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, R<sub>1</sub>N-, (Alkylcarbonyl)N-, (Aralkylcarbonyl)N-, (Arylcarbonyl)N-, (Heteroarylcarbonyl)N-, (Alkylsulfonyl)N-, (Arylsulfonyl)N- oder Aminocarbonylgruppe, in der das Stickstoffatom an die Alkylengruppe gebunden ist, darstellt,

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder Tetrazol-5-ylgruppe darstellen, wobei, sofern A eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzoylierte oder benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppen und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder auch, wenn der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> mit einem ungesättigten Kohlenstoffatom des Restes Y verbunden ist, eine Alkoxy-, Alkylsulfenyl- oder  $(R_1)_2N$ -Gruppe und

der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellen, bedeuten,

40 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

3. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Carbiminogruppe, eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Sulfonylgruppe,

45 Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die durch ein Chloratom, durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Acetylgruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

50 eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CO-NH-, -NH-CO-, -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, eine 1,2-Phenylen- oder 2,3-Pyridinylengruppe,

55 einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann, oder auch, falls A an ein Stickstoffatom des Restes C gebunden ist, das nicht Teil einer Lactamgruppe ist, ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

B eine Bindung,

eine Phenylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Acetylarnino-, Benzoylarnino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Cycloalkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen- oder Biphenylengruppe,

C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe,

eine über die Carbonylgruppe mit dem Rest B verbundene Methylencarbonylgruppe,

eine Phenylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Acetylarnino-, Benzoylarnino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen-, Cyclohexylen- oder Piperidinylengruppe, wobei das Stickstoffatom nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein kann,

ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

D eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Phenylengruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Nitro-, Amino-, Acetylarnino-, Benzoylarnino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Pyridinylen-, Cyclohexylen- oder Piperidinylengruppe, wobei zusätzlich in einer Pyridinylengruppe eine -CH=N-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei das Stickstoffatom statt an das Wasserstoffatom auch den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist, oder

eine durch den Rest W unterbrochene Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, Methylimino-, Acetylimino-, Benzoylimino- oder Methansulfonyliminogruppe darstellt und die mit dem cyclischen Harnstoff verknüpfte Alkylengruppe 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält,

E eine Bindung,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Dimethylarnino-, Dibenzylarnino-, Carboxymethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe substituierte Alkylengruppe mit ein bis drei Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit zwei oder drei Kohlenstoffatomen,

eine Phenylengruppe oder

5 eine durch den Rest W' mit der Gruppe D verknüpfte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen; in der W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe, wobei die Aminogruppe an die Alkylengruppe gebunden ist, darstellt, und

10 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert ist, eine Phosphono-, O-Methylphosphono- oder Tetrazol-5-yl-gruppe darstellen, wobei, sofern A eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppe und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

15 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe und

der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

20 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

4. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

25 Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -N = CH- oder -CH = N-Gruppe,

30 einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C -, in der

35 A eine geradkettige oder verzweigte Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Amino- oder Amidinogruppe, wobei in jeder der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils an einem der Stickstoffatome ein Wasserstoffatom durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

40 B eine Bindung,

eine Phenylengruppe, die durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert sein kann,

45 eine Cyclopropylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen gruppe,

50 C eine Phenylengruppe, die durch eine oder zwei Methylgruppen, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Methylsulfényl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Amino-, Acetylamino-, Benzoylamino- oder Methansulfonylaminogruppe substituiert sein kann, oder auch, wenn A eine Aminogruppe und B eine Bindung darstellen, eine Indanylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppe, in denen jeweils der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,

55 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen-, Pyridazinylen-, Cyclohexylen- oder Piperidinylen gruppe, wobei das Stickstoffatom nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein kann,

ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

D eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

5 eine Phenylengruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

10 eine Pyridinyl-, Cyclohexenyl- oder Piperidinylengruppe, wobei zusätzlich in einer Pyridinylengruppe die -CH=N-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann und das Stickstoffatom statt an das Wasserstoffatom auch an den Rest E gebunden sein kann, sofern dieser keine Bindung darstellt oder nicht mit einem Heteroatom an den Rest D gebunden ist, oder

eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(COCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der der Ethylenrest an den cyclischen Harnstoff gebunden ist,

15 E eine Bindung,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Amino- oder Dibenzylamino-gruppe substituierte Ethylengruppe,

20 eine Ethenylen- oder Phenylengruppe oder

eine durch den Rest 'W' mit der Gruppe D verknüpfte Methylengruppe, in der 'W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, und

25 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, eine Phosphono-, O-Methylphosphono- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe darstellen, wobei, sofern A eine gegebenenfalls am Stickstoffatom benzyloxycarbonylierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppe und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

30 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe und

der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

35 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

5. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

40 Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> und gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituierte Ethylen- oder Ethenylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Carbonylmethylen- oder Methylencarbonylgruppe, oder eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> substituierte -CH=N- oder -N=CH-Gruppe,

45 einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe fer Formel

A - B - C -, in der

50 A eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Aminomethyl-, Aminoethyl- oder Amidinogruppe,

B eine Bindung oder eine 1,4-Phenylengruppe und

55 C eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe, eine 3,6-Pyridazinyl- oder 1,4-Piperidinylengruppe, wobei jeweils das Stickstoffatom nicht an ein Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs gebunden sein kann,

oder, wenn A eine Aminogruppe und B eine Bindung darstellen, eine Indanylengruppe, in der der gesättigte Ring an den Rest A und der aromatische Ring an das cyclische Harnstoffgerüst gebunden ist,

5 ein zweiter der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

F - E - D -, in der

D eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Phenylen- oder 1,4-Cyclohexylengruppe,

10 E eine Bindung,

eine gegebenenfalls durch eine Amino- oder Dibenzylaminogruppe substituierte Ethylengruppe oder eine Ethenylengruppe,

15 eine 1,4-Phenylengruppe oder

eine durch den Rest W' mit der Gruppe D verknüpfte Methylengruppe, in der W' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt,

20 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, darstellen, wobei, sofern A eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen dem Stickstoffatom dieser Gruppe und dem Rest F mindestens 10 Bindungen beträgt,

25 der dritte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe und

der vierte der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

30 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

## 6. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

35 R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub>, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, und in denen sich zwischen den Anknüpfungsstellen derjenigen der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub>, die die A-B-C- und F-E-D-Gruppen darstellen, am cyclischen Harnstoff ein weiteres Ringglied befindet,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

## 40 7. Folgende neue Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- (a) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2-on,
- (b) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
- (c) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion,
- (d) 2-(4-Amidino-phenyl)-5-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- (e) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-3H-imidazol-2-on,
- (f) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on,
- (g) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (h) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-5-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (i) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (j) 4-(4-Amidino-phenyl)-2-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (k) 1-(4-Amidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-methyl-3H-imidazol-2-on,
- (l) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (m) 2-(4-Amidino-phenyl)-5-ethyl-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (n) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (o) 2-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (p) 2-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

(q) 4-[4-(2-Isobutyloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-(4-methoxycarbonylamidino-phenyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on und  
 (r) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-(2-isobutyloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,  
 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Additionssalze.

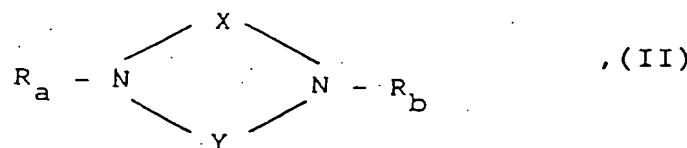
5        8. Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10      9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15      10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

20      11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25      12. Verfahren zur Herstellung der cyclischen Harnstoffderivate gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß  
           a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



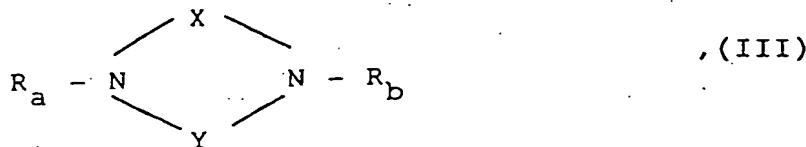
in der

30      R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

35      F' - E - D - darstellt, in der

40      E und D wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und F' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit Säuren, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxylgruppe darstellt, umgewandelt wird oder

45      b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte H<sub>2</sub>N-C(=NH)-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

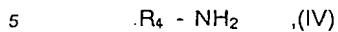


50      in der

55      R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

Z<sub>1</sub> - C(=NH) - B - darstellt, in der

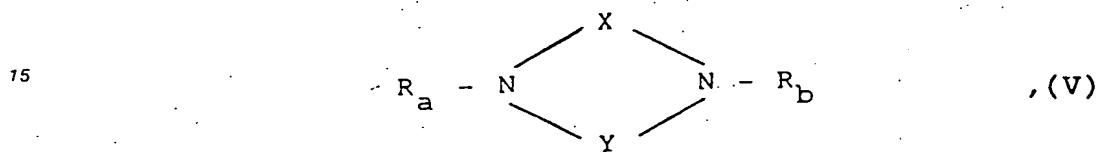
B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und Z<sub>1</sub> eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio-, Aralkylthio- oder Aminogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, oder mit deren Säureadditionssalzen umgesetzt wird oder

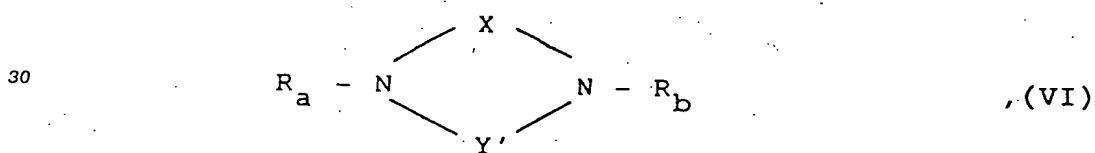
10      c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste B, C, D oder E eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



20      in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß mindestens einer der Reste Y, B, C, D oder E eine Sulphenyl- oder Sulfinylgruppe enthält, oxidiert wird oder

25      d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, die durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel

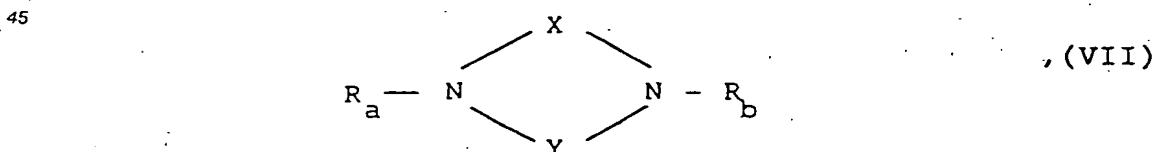


35      in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und X wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

Y' eine gegebenenfalls durch R<sub>c</sub> oder R<sub>d</sub> oder R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> substituierte geradkettige Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, die durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, hydriert wird oder

40      e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Aralkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe substituierte Aminoalkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



50

in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

55      A' - B - C - darstellt, in der

B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und A' eine H<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-salkyl-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-

oder  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$ -Gruppe darstellt; mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$Z_2 - \text{R}_5$  , (VIII)

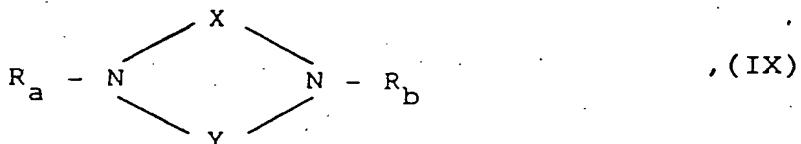
5 in der

$\text{R}_5$  eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl-, Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe und

$Z_2$  eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird

10 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Carbonylgruppe darstellt, wobei ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



20

in der

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  $\text{R}_a$  bis  $\text{R}_d$  eine Gruppe der Formel

25

$\text{F}'' - \text{E} - \text{D}$  - darstellt, in der

E und D wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und  $\text{F}''$  eine Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe darstellt, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

30

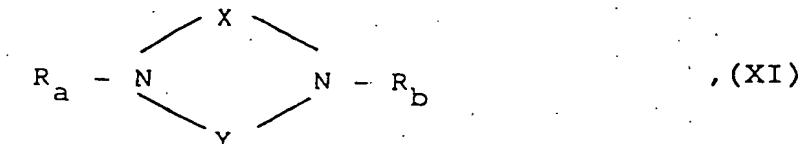
$\text{HO} - \text{R}_6$  , (X)

in der

$\text{R}_6$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidin-2-on-1-yl-, Morholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, darstellt, umgesetzt wird oder

35 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine  $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe und B oder, falls B eine Bindung darstellt, C eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei B oder, falls B eine Bindung darstellt, C über eines der genannten Stickstoffatome mit dem Rest A verknüpft ist, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



50

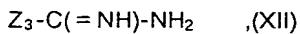
in der

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  $\text{R}_a$  bis  $\text{R}_d$  eine Gruppe der Formel

H - B' - C - oder H - C' - darstellt, in der

C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und  
 B' oder C' eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei zueinander in 1,4-Stellung befindliche CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei das Wasserstoffatom mit einem Stickstoffatom des Restes B' oder C' verknüpft ist, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



20

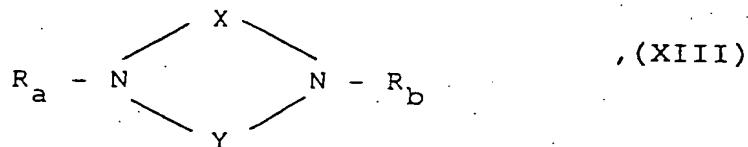
in der

25

Z<sub>3</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oderh) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-V-Gruppe, in

der V eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



25

in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der ResteR<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

30

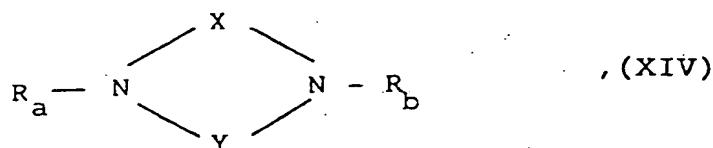
NC - V - B - C - darstellt, in der

B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und V eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, reduziert wird oder

35

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der C eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

40



45

in der  
 R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  
 R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

A - B - C'' - darstellt, in der

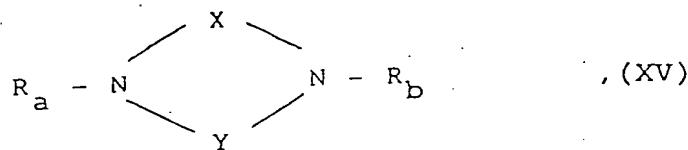
50

A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und C'' eine Alkylengruppe darstellt, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, reduziert wird oder

j) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

55

5



10

in der

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $X$  und  $Y$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

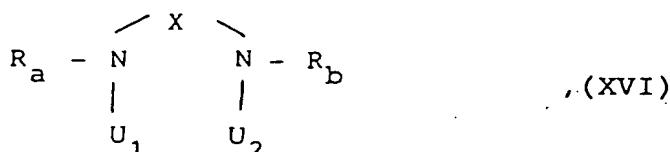
$H_2N - B - C -$  darstellt, in der

15

$B$  und  $C$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit Cyanamid oder dessen Säureadditionssalz oder mit einem S-Alkyl-isothioharnstoff, O-Methylisothioharnstoff oder 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol umgesetzt wird oder

k) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



25

in der

$R_a$ ,  $R_b$  und  $X$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, einer der Reste  $U_1$  oder  $U_2$  ein Wasserstoffatom und der andere der Reste  $U_1$  oder  $U_2$  eine Gruppe der Formel

-  $Y'' - Z_4$ , in der

$Y''$  eine gegebenenfalls durch  $R_c$  oder  $R_d$  oder  $R_c$  und  $R_d$  substituierte geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, in denen jedes Kohlenstoffatom durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aralkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylcarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch  $R_c$  oder  $R_d$  oder  $R_c$  und  $R_d$  substituierte 1,2-Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine 1,2-Cycloalkenylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch die Reste  $R_c$  oder  $R_d$  substituierte  $-CH = N$ -Gruppe, in der der Stickstoffatom mit einem der Stickstoffatome in Formel XVI verknüpft ist, oder eine gegebenenfalls durch  $R_c$  oder  $R_d$  substituierte  $-CH_2-NH$ -Gruppe und

$Z_4$  eine nukleophile Austrittsgruppe

oder zusammen mit einer benachbarten Methylengruppe des Restes  $Y''$  eine Carbonyl-, Carboxy-, Alkoxykarbonyl-, Aralkoxykarbonyl-, Aryloxykarbonyl- oder Dialkoxymethylgruppe bedeuten, cyclisiert wird oder

l) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  oder  $R_c$  eine E-F-D-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

$R_c - CO - CHR_d - NR_a - CO - NHR_b \quad , (XVII)$

50

in der  
 $R_a$  bis  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, cyclisiert und gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung hydriert wird oder

m) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $X$  eine Carbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$R_a - NH - Y - NH - R_b \quad , (XVIII)$

in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

Z<sub>5</sub> - CO - Z<sub>6</sub> , (XIX)

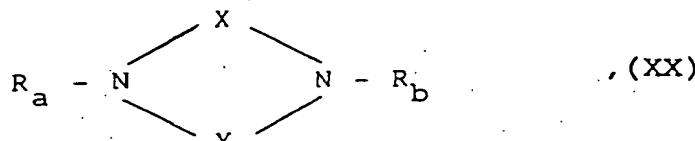
in der

Z<sub>5</sub> und Z<sub>6</sub>, die gleich oder verschieden sein können, nukleophile Austrittsgruppen darstellen, umgesetzt wird oder

10

n) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 7 mit der Maßgabe definiert sind, daß mindestens einer der Reste R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> kein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



20

in der

X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, einer der Reste R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom darstellt und

25

der andere der Reste R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z<sub>7</sub> - R' , (XXI)

30

in der

R' mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms die für R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und Z<sub>7</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe

35

oder, falls R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> eine -D-COO-alkylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß sich zwischen dem Stickstoffatom des cyclischen Harnstoffs und der Alkoxy carbonylgruppe zwei Kohlenstoffatome befinden, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- D' -COO-alkyl , (XXII)

40

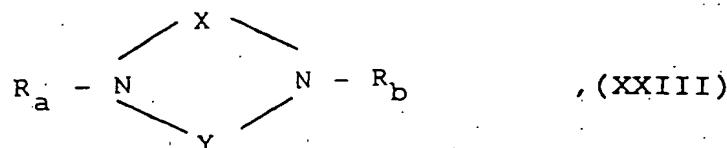
in der

D' die für D in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß der Alkoxy carbonylgruppe unmittelbar eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppel oder Dreifachbindung vorausgeht, umgesetzt wird oder

45

o) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aralkoxy carbonyl- oder Aryloxy carbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50



55

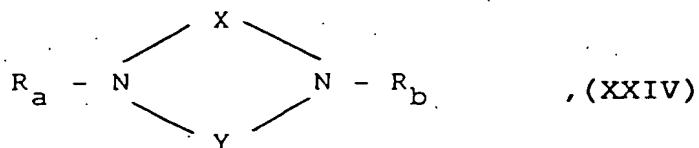
in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> eine Gruppe der Formel

$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{E} - \text{D}$  - darstellt, wobei E und D wie

in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, oxidiert und gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung verestert wird oder

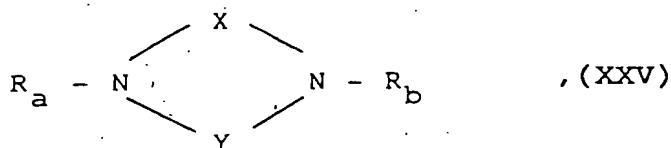
5 p) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine O-Alkyl-phosphono-gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der

$R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß F eine Dialkoxyphosphorylgruppe darstellt, mit einem Alkalijodid umgesetzt wird oder

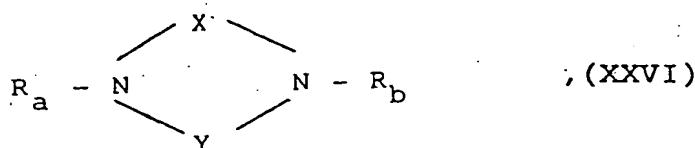
20 q) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Phosphonogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

30  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß F eine O-Alkylphosphono- oder Dialkoxyphosphorylgruppe darstellt, mit einem Alkalijodid in Gegenwart von einem Trialkylhalogensilan umgesetzt wird oder

r) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der W eine  $R_1\text{N}$ -Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



40 in der

45  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine  $Z_8\text{-D}''\text{-Gruppe}$  darstellt, wobei  $D''$  eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

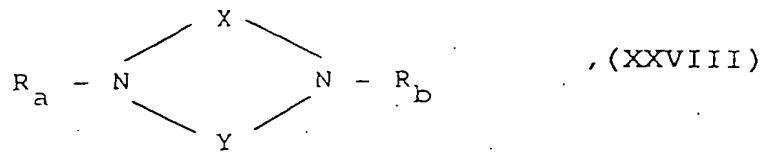
50  $Z_8$  eine nukleophile Austrittsgruppe oder einen Sulfonsäureesterrest darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$\text{R}_1\text{NH} - \text{E}' - \text{F}$ , (\text{XXVII})

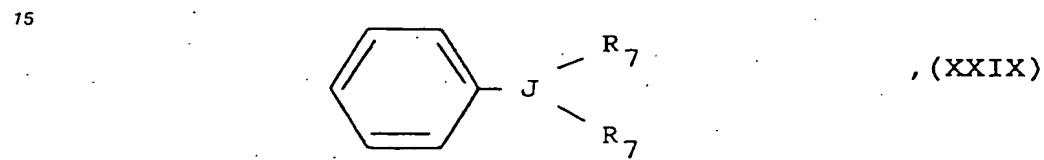
55 in der

F und  $R_1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und  $E'$  eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, umgesetzt wird oder

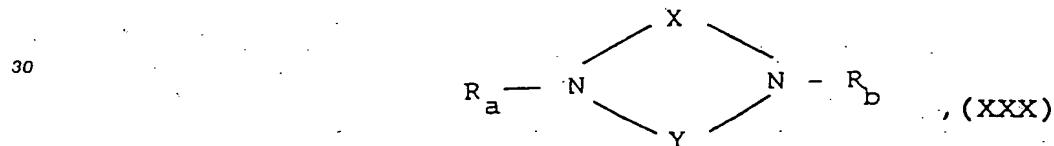
s) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 10  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  
 $R_a$  bis  $R_d$  eine  
 H<sub>2</sub>N-CO-T-B-C-Gruppe darstellt, wobei B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und  
 15 T eine Bindung oder eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einer Phenyljod(III)verbindung der allgemeinen Formel

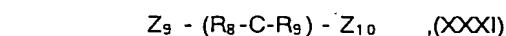


in der  
 25  $R_7$  jeweils den Acylrest einer organischen Carbonsäure umgesetzt wird oder  
 t) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine durch eine oder zwei  
 Alkylgruppen am Stickstoffatom substituierte Amino- oder Aminoalkylgruppe darstellt, eine Verbin-  
 dung der allgemeinen Formel

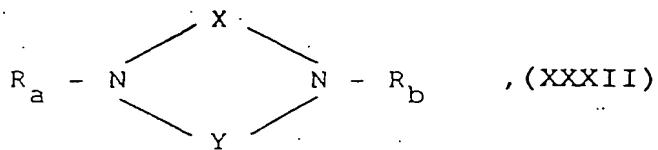


35 in der  
 40  $R_a$ ,  $R_b$ , X und Y mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  
 $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

A'' - B - C - darstellt, in der  
 45 B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und A'' eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl-  
 oder Alkylaminoalkylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 50  $R_8$  und  $R_9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen,  
 eine der Gruppen  $Z_9$  oder  $Z_{10}$  eine nukleophile Austrittsgruppe und  
 die andere der Gruppen  $Z_9$  oder  $Z_{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder  
 $Z_9$  und  $Z_{10}$  zusammen ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder  
 u) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Cyanogruppe darstellt,  
 eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

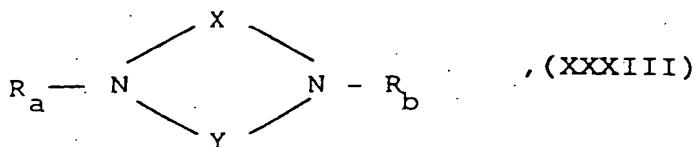
10  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $X$  und  $Y$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

A''' - B - C - darstellt, in der

15 B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und A''' ein Halogenatom darstellt, mit Kupfer-(I)cyanid umgesetzt wird oder

v) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Aminoalkylgruppe, in der die Aminogruppe nicht an ein quartäres Kohlenstoffatom gebunden ist, oder eine Aminogruppe darstellt, die an eine CH- oder  $CH_2$ -Gruppe des Restes B oder C gebunden ist, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel.

20



in der

30  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $X$  und  $Y$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß einer der Reste  $R_a$  bis  $R_d$  eine Gruppe der Formel

A''' - B - C - darstellt, in der

35 B und C wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und A''' eine N-Hydroxy-iminogruppe enthält, reduziert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Bromierung in eine entsprechende Bromverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

40

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Nitrierung in eine entsprechende Nitroverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

45 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

50

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine  $R_1NH$ -Gruppe enthält oder in der W eine Iminogruppe darstellt, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine durch eine Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte  $R_1NH$ -Gruppen enthält, übergeführt wird oder

55

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X eine Carbonylgruppe darstellt, mittels einem Schwefelungsmittel in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt wird und

erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis v) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre cis-/trans-Isomere,  
in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt wird und/oder

5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die  
pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder  
organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 10 4045

## EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 301 946 (SOCIETE NATIONALE DES POUDRES ET EXPLOSIFS) ---		C 07 D 233/32 A 61 K 31/415
A	EP-A-0 222 664 (MERCK & CO., INC.) ---		C 07 D 233/70 C 07 D 233/72
A	CH-A- 362 916 (KALLE & CO. AG) ---		C 07 D 249/12 C 07 D 285/10
A	US-A-4 724 261 (STAUFFER CHEMICAL CO.) -----		

## RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5)

C 07 D  
A 61 K

## UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche: 7

Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-6, 8

Nicht recherchierte Patentansprüche:

Grund für die Beschränkung der Recherche:

see sheet C

Recherchebereit	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	19-06-1992	DE BUYSER I.A.F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		

Die Abfassung der Ansprüche ist nicht klar und knapp zu fassen (Art. 83-84, EPA) und enthält eine so grosse Zahl Verbindungen dass eine vollständige Recherche auf ökonomischer Grunde nicht möglich ist [Siehe Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Teil B, Kapittel III, 2 (Umfang der Recherche)]. Geleitet durch den Sinn der Anfrage und die erfinderische Idee als offenbart in die Beschreibung der vorliegende Anfrage, ist die Recherche gegründet auf die Beispiele.